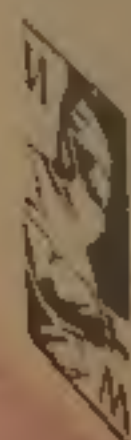


С.М.Бременер
ВИТАМИНЫ

С. М. БРЕМЕР

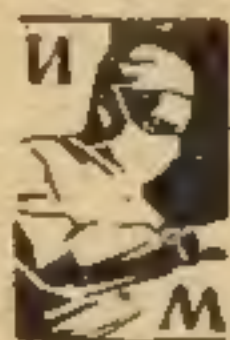
ВИТАМ
И КАК
ПРИМЕР



ИЗДАТЕЛЬ
МОСКВА

С. М. БРЕМЕНЕР

**ВИТАМИНЫ
И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ**



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА — 1966

АННОТАЦИЯ

В книге освещены вопросы клинической витаминологии — физиологическая характеристика витаминов, их фармакодинамические свойства, авитаминозы, клиническое применение витаминов.

Данное руководство предназначается для врачей всех специальностей и студентов медицинских институтов.

Оглавление

Предисловие	3
Глава I. Краткий исторический очерк возникновения и развития учения о витаминах	5
Глава II. Значение витаминов в жизнедеятельности организма	10
Общие сведения	10
Витамины и обмен веществ	14
Глава III. Потребность в витаминах	19
Глава IV. Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипервитаминозах	24
Глава V. Витамин В ₁ (тиамин)	29
Химические и физические свойства	29
Физиологические свойства	30
Всасывание и обмен	32
Потребность в витамине В ₁ и содержание его в пищевых продуктах	34
Токсичность	36
В ₁ -авитаминоз	37
В ₁ -гиповитаминоз	39
Лечебное применение	40
Лечебные дозы и препараты витамина В ₁	45
Глава VI. Витамин В ₂ (рибофлавин)	47
Химические и физические свойства	47
Физиологические свойства	47
Всасывание и обмен	50
Потребность в витамине В ₂ и содержание его в пищевых продуктах	53
Токсичность	54
В ₂ -авитаминоз	55
Лечебное применение	57
Лечебные дозы и препараты витамина В ₂	60
Глава VII. Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид)	62
Химические и физические свойства	62
Физиологические свойства	62
Всасывание и обмен	69
Потребность в витамине РР и содержание его в пищевых продуктах	71
Токсичность	73

РР-гипо- и авитаминоз	74
Лечебное применение	78
Лечебные дозы и препараты никотиновой кислоты	84
Глава VIII. Витамин В₆ (пиридоксин)	86
Химические и физические свойства	86
Физиологические свойства	87
Всасывание и обмен	91
Потребность в витамине В ₆ и содержание его в пищевых продуктах	98
Токсичность	100
В ₆ -авитаминоз	100
Лечебное применение	101
Лечебные дозы и препараты витамина В ₆	108
Глава IX. Витамин В₁₂ (цианкобаламин)	110
Физические и химические свойства	110
Физиологические свойства	112
Всасывание и обмен	116
Методы изучения обмена витамина В ₁₂	120
Обмен витамина В ₁₂ при патологических состояниях	125
Потребность в витамине В ₁₂ и содержание его в пищевых продуктах	131
Токсичность	132
В ₁₂ -авитаминоз	133
Лечебное применение	137
Лечебные дозы и препараты витамина В ₁₂	143
Глава X. Фолиевая кислота	146
Химические и физические свойства	146
Физиологические свойства	147
Всасывание и обмен	150
Потребность в фолиевой кислоте и содержание ее в пищевых продуктах	153
Токсичность	153
Авитаминоз фолиевой кислоты	153
Лечебное применение	156
Лечебные дозы и препараты фолиевой кислоты	162
Глава XI. Витамин В₁₅ (пангамовая кислота)	163
Химические и физические свойства	163
Физиологические свойства	164
Токсичность	166
Лечебное применение	166
Лечебные дозы и препараты витамина В ₁₅	169
Глава XII. Пантотеновая кислота	170
Химические и физические свойства	170
Физиологические свойства	171
Всасывание и обмен	172
Потребность в пантотеновой кислоте и содержание ее в пищевых продуктах	174
Токсичность	174
Авитаминоз пантотеновой кислоты	174
Лечебное применение	176
Лечебные дозы и препараты пантотеновой кислоты	179

Глава XIII. Пара-аминобензойная кислота	181
Химические и физические свойства	181
Физиологические свойства	182
Всасывание и обмен	186
Потребность в пара-аминобензойной кислоте и содержание ее в пищевых продуктах	187
Токсичность	187
Авитаминоз пара-аминобензойной кислоты	187
Лечебное применение	188
Лечебные дозы и препарат пара-аминобензойной кислоты	189
Глава XIV. Витамин Н, или биотин	190
Химическая природа и физические свойства	190
Физиологические свойства	190
Всасывание и обмен	192
Потребность в биотине и содержание его в пищевых продуктах	192
Токсичность	193
Биотин-авитаминоз	194
Лечебное применение	195
Глава XV. Инозит	196
Химические и физические свойства	196
Физиологические свойства	196
Всасывание и обмен	198
Потребность в инозите и содержание его в пищевых продуктах	199
Токсичность	199
Инозит-авитаминоз	199
Лечебное применение	201
Глава XVI. Холин	202
Химические и физические свойства	202
Физиологические свойства	203
Всасывание и обмен	205
Потребность в холине и содержание его в пищевых продуктах	206
Токсичность	207
Холиновая недостаточность	208
Лечебное применение	210
Лечебные дозы и препараты холин-хлорида	213
Глава XVII. Оротовая кислота	214
Химические и физические свойства	214
Физиологические свойства	214
Всасывание и обмен	218
Содержание оротовой кислоты в пищевых продуктах	218
Лечебное применение	218
Лечебные дозы	221
Глава XVIII. Витамин С (аскорбиновая кислота)	222
Химические и физические свойства	222
Физиологические свойства	223
Всасывание и обмен	230
Методы изучения обмена аскорбиновой кислоты	232

Изменение обмена аскорбиновой кислоты при патологических состояниях	237
Потребность и содержание витамина С в пищевых продуктах	240
Токсичность	240
С-авитаминоз (цинга)	244
Лечебное применение	248
Лечебные дозы и препараты витамина С	256
Глава XIX. Витамин Р (чайные катехины, рутин)	259
Химические свойства	259
Физиологические свойства	261
Всасывание и обмен	265
Потребность в витамине Р и содержание его в пищевых продуктах	266
Токсичность	266
Р-авитаминоз	267
Лечебное применение	268
Совместное применение витаминов Р и С	273
Лечебные дозы и препараты витамина Р	275
Глава XX. Витамины группы К	276
Физические и химические свойства	277
Физиологические свойства	278
Всасывание и обмен	281
Потребность в витамине К и содержание его в пищевых продуктах	283
Токсичность	283
К-авитаминоз	284
Лечебное применение	285
Лечебные дозы и препараты витамина К	291
Глава XXI. Витамин U	292
Химические и физические свойства	292
Физиологические свойства	293
Содержание витамина U в продуктах	295
Клиническое применение	295
Глава XXII. Витамин А	300
Химические и физические свойства	300
Физиологические свойства	301
Всасывание и обмен	305
Потребность в витамине А и содержание его в продуктах	310
Токсичность	311
А-авитаминоз	313
А-гиповитаминоз	315
Гиперкаротинемия	315
Лечебное применение	316
Лечебные дозы и препараты витамина А	319
Глава XXIII. Витамин D	322
Химические и физические свойства	322
Физиологические свойства	323
Всасывание и обмен	326
Потребность в витамине D и содержание его в пищевых продуктах	327

Токсичность	327
D-авитаминоз	330
Лечебное применение	334
Противопоказания к применению витамина D ₂	336
Препараты витамина D	336
Глава XXIV. Витамин E (токоферол)	338
Физические и химические свойства	338
Физиологические свойства	339
Всасывание и обмен	342
Потребность в витамине E и содержание его в пищевых продуктах	344
Токсичность	345
E-авитаминоз	345
Лечебное применение	349
Лечебные дозы и препараты витамина E	353
Глава XXV. Витамин F	355
Физические и химические свойства	355
Физиологические свойства	356
Потребность в витамине F и содержание его в пищевых продуктах	356
Токсичность	357
F-авитаминоз	358
Лечебное применение	358
Препараты витамина F	360
Глава XXVI. Антивитамины	361
Глава XXVII. Взаимодействие витаминов	367
Глава XXVIII. Витамины и гормоны	373
Глава XXIX. Витамины и иммунитет	382
Глава XXX. Обогащение витаминами пищевых продуктов и готовой пищи	388
Сохранность витаминов при кулинарной обработке продук- тов и хранении пищевых продуктов и готовой пищи	391
Приложение. Способы обогащения готовых блюд, кефира и мо- лока аскорбиновой кислотой	394
Литература	395
А. Отечественная	395
Б. Иностранная	409

СОЛОМОН МИХАЙЛОВИЧ БРЕМЕНЕР

Витамины и их клиническое применение

Редактор А. И. Чурилова

Техн. редактор Н. А. Буковская. Корректор О. П. Зубарева.

Худож. редактор А. Э. Казаченко. Переплет художника С. Н. Новского.

Сдано в набор 7/VIII 1965 г. Подписано к печати 8/II 1966 г. Формат бумаги
84×108¹/₃₂. 13,13 печ. л. (условных 22,06 л.)—22,09 уч.-изд. л., бум. тип. № 2.

Тираж 10 000 экз. МН—74.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Типография изд-ва «Горьковская правда», г. Горький, ул. Фигнер, 32.

Заказ № 5639. Цена 1 р. 43 к.

Предисловие

Витаминология за последние десятилетия получила значительное развитие, выросла в крупный раздел современной медицины.

Открытие и первоначальное применение витаминов были связаны с их антиавитаминозным действием. Однако в дальнейшем физиологические и клинические наблюдения выявили, что витамины широко участвуют в процессах промежуточного обмена и прежде всего в процессах ассимиляции. Эти свойства витаминов представляются наиболее важными для организма человека.

Витамины назначают при самых различных заболеваниях. В одних случаях их применяют в качестве основного метода лечения (при авитаминозах и гиповитаминозах), — в других — они составляют часть комплексной терапии.

Приведенные здесь показания к клиническому применению витаминов следует рассматривать с указанной точки зрения. Отмечается также важная роль витаминов в уменьшении или снятии побочного действия ряда антибиотиков и химиопрепаратов, в повышении иммунологической реактивности организма, во взаимодействии с гормонами; вопросы эти еще недостаточно изучены и исследования продолжаются.

Собственные наблюдения автора относятся к работам, проведенным им совместно с сотрудниками в клиническом отделении Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР.

Краткий курс
о развитии уч.

Краткий исторический очерк возникновения и развития учения о витаминах

Начало развитию витаминологии положено русским врачом Николаем Ивановичем Луниным в 1880 г. Им была впервые изготовлена синтетическая смесь, содержащая все пищевые вещества, входящие в состав молока (белки, жиры, углеводы, минеральные соли и вода). Мыши, получавшие это искусственное молоко, заболевали и погибали; длительность их жизни составляла от 20 до 31 дня. Результаты этого эксперимента противоречили общепринятой тогда в науке точке зрения, что для нормальной жизнедеятельности организма достаточно в пище содержания белков, жиров, углеводов, минеральных солей. Н. И. Лунин поставил перед собой задачу выяснить, не является ли болезнь и гибель мышей следствием экспериментальных условий или однообразного питания. В тех же самых условиях другая группа мышей получала высушенное натуральное молоко. Эти мыши жили, прибавляли в весе и были резвыми.

Н. И. Лунин пришел к выводу: «Следовательно, мыши очень хорошо переносят эти условия существования при надлежащем питании. Но так как они, как показывают вышеприведенные опыты, погибают, получая корм, содержащий только белки, жиры, сахар, соли и воду, то из этого следует, что в молоке, кроме казеина, жира, молочного сахара и солей, должны содержаться еще другие вещества, которые совершенно необходимы для питания... Обнаружить эти вещества и изучить их значение в питании было бы исследованием, представляющим большой интерес».

Работа Н. И. Лунина вызвала большой интерес у В. В. Пашутина, который в 1885 г. первый связывал происхождение цинги с недостаточностью питания, про-

явлением «органического голодания» и дал характеристику вещества, предупреждающего и излечивающего цингу. Опыты Н. И. Лунина были повторены и подтверждены Г. Бунге совместно с С. А. Сосиным в 1891 г. и в дальнейшем английским ученым Hopkinson.

Таким образом, исследования Н. И. Лунина были подтверждены и получили дальнейшее развитие в работах многих отечественных и зарубежных ученых.

Жизненная практика показала, что пища, содержащая белки, жиры, углеводы, минеральные соли и воду в достаточном количестве, может быть неполноценной для человека и вызывать некоторые заболевания. Особенно отчетливо это выявилось во время продолжительных морских и сухопутных путешествий и экспедиций, когда люди вынуждены были питаться в основном консервированной, хотя и достаточной по количеству, пищей, без свежих овощей и фруктов. Такое питание приводило часто к заболеванию цингой. Как было затем установлено, цинга предотвращалась или излечивалась добавлением к пищевому рациону настоя хвои или лимонного сока.

В 1896 г. голландский врач Eijkman заметил, что у людей, питавшихся полированным рисом, развивалась болезнь бери-бери, а люди, получавшие недостаточно очищенный рис, этой болезнью не страдали. Eijkman высказал мнение, что очищенный рис является ядовитым продуктом; вещества же, находящиеся в оболочке риса, обезвреживают ядовитое действие очищенного риса; поэтому отруби являются хорошим средством для предупреждения и лечения бери-бери. Лишь в 1906 г. Eijkman присоединился к мнению одного из его сотрудников, который предположил, что болезнь бери-бери развивается в результате отсутствия в пище какого-то вещества.

В 1912 г. польский ученый К. Funk (Лондон) выделил из дрожжей это вещество в кристаллическом виде, которое оказалось органическим соединением и содержало аминогруппу (NH_2). Это активное вещество исцеляло голубей от полиневрита. Было установлено, что разными диетами, содержащими достаточное количество белков, углеводов, жиров и минеральных компонентов, у животных вызывают заболевания, схожие с цингой, бери-бери, рахитом человека. Эти заболевания можно предупредить или вылечить некоторыми пищевыми продуктами.

Сопоставляя эти наблюдения с опытами Н. И. Лунина, К. Funk в 1912 г. сделал вывод, что возникновение упомянутых заболеваний вызвано отсутствием в пище неизвестных веществ, необходимых для питания. Он предложил назвать эти «неизвестные» вещества витаминами, а болезни, вызываемые их отсутствием, авитаминозами. К. Funk высказал предположение, что существует несколько витаминов, и цинга, рахит, пеллагра, бери-бери и некоторые другие заболевания вызываются недостатком витаминов в пище. Название «витамины» включает два латинских слова: «vita», что означает жизнь, и «амины» — азотистые соединения, содержащие аминную группу. Хотя дальнейшими исследованиями было установлено, что только некоторые витамины имеют в своем составе аминогруппы (тиамин, парааминобензойная кислота и др.), большинство же не содержит в своей молекуле первичной аминогруппы, название «витамины» все же сохранилось и в настоящее время, подчеркивая жизненно важное значение этих веществ.

Вскоре после этого, в 1913 г., McCollum и Davis установили, что для нормального роста крыс необходим особый жирорастворимый фактор А, являющийся также витамином; впоследствии оказалось, что применение этого витамина ликвидирует у человека заболевание, называемое куриной слепотой.

McCollum ввел обозначение витаминов первыми буквами латинского алфавита. Так, жирорастворимый фактор получил название витамина А; вещество, предохраняющее от заболевания и излечивающее болезнь бери-бери, было названо витамином В, а вещество, предохраняющее от цинги и излечивающее цингу, — витамином С. В дальнейшем, как известно, была выделена целая группа витаминов В, получивших к букве В порядковые номера (В₁, В₂, В₆ и др.), а также появились названия, отразившие химический состав витамина (пантотеновая, парааминобензойная кислота и др.).

Важными этапами в развитии витаминологии явилось выделение в 1928 г. Szent-Györgyi из надпочечников быка, а затем и из растительных продуктов витамина С и открытие Dam в 1935 г. фактора, способствующего свертыванию крови и названного витамином К.

Дальнейшие исследования привели к открытию новых витаминов и к углубленному изучению их физиологиче-

ских и фармакологических свойств. В 1948 г. Smith и Rickes был выделен из печени быка противоанемический фактор, излечивающий злокачественное малокровие и названный витамином В₁₂.

За последние десятилетия отечественные научные исследования в области витаминной проблемы также получили весьма широкое развитие. Следует указать на работы крупнейших советских ученых: Л. А. Черкеса, А. В. Палладина, М. Н. Шатерникова, Б. А. Лаврова, В. Н. Букина, В. В. Ефремова, Б. А. Кудряшова, М. Ф. Мережинского, А. В. Труфанова и др. Изучались экспериментально полученные авитаминозы с целью выявления патоморфологических, патофизиологических и биохимических изменений в организме животных, а также динамика развития и патогенез авитаминоза. Разрабатывались стандартные методы постановки биологических опытов с целью получения авитаминозных состояний. Изучались различные авитаминозные диеты.

Налаженность методики биологического опыта позволила перейти к изучению витаминной активности различных пищевых продуктов и в дальнейшем к стандартизации их. Было решено считать за единицу витамина то минимальное количество его, которое необходимо для профилактики авитаминоза у подопытного животного. Эта так называемая минимальная профилактическая суточная доза, содержащаяся в витаминоносителе, устанавливалась биологическим опытом. Так, например, для морской свинки 1 биологическая доза, соответствующая 1 мг витамина С, являлась минимальной профилактической суточной дозой, предупреждающей развитие цинги. Для человека этой же дозой являлось 20 биологических доз и соответственно 20 мг витамина С.

Далее изучалось влияние характера питания на потребность организма в витаминах; так, оказалось, что на качественно неполноценной диете минимальная профилактическая доза витамина С для предупреждения цинги у морской свинки повышается в 10 раз по сравнению с животными, получающими полноценное рациональное питание.

Проводились также исследования по обогащению некоторых продуктов (драже, мармелад, сироп и др.) различными непищевыми витаминоносителями (экстракт из плодов шиповника, экстракт из игл хвои и др.).

Были проведены работы по получению ряда витаминных препаратов: витамина D путем ультрафиолетового облучения эргостерина, экстрагированного из сухих пекарских дрожжей; каротина из морковного сока и листьев некоторых растений; В-витаминного концентрата из пивных дрожжей, а также обогащение ими разных пищевых продуктов и др. Изучение химического строения витаминов позволило изыскать пути к их химическому синтезу и получению препаратов витаминов. Это способствовало проведению с большой точностью физиологических, биохимических, фармакологических исследований и клинических наблюдений, применяя витаминные препараты или витаминные концентраты из пищевого или непищевого сырья.

Для контроля за качеством выпускаемых промышленностью витаминных препаратов или обогащенных витаминами пищевых продуктов в системе Министерства здравоохранения СССР была организована Государственная контрольная витаминная станция. Важным разделом работы Государственной контрольной витаминной станции являлась разработка стандартных методов (химических и биологических) исследования витаминных препаратов и изделий. Естественно, что при контрольных анализах необходимость пользования строго стандартными методами особенно существенна.

Важное значение для развития клинической витаминологии имела разработка методов определения витаминов в биологических жидкостях (кровь, моча, желудочный сок, спинномозговая жидкость и др.) и в тканях; разработаны биохимические, физико-химические, микробиологические методы определения витаминов. Это позволило изучить в эксперименте и в клинике некоторые стороны обмена витаминов в норме и при патологических состояниях. Несмотря на то что многие из этих методов еще недостаточно совершенны, подчас сложны и трудоемки, а получаемые показатели могут быть часто использованы лишь как относительные, они нашли широкое применение в клинике для изучения обмена витаминов у больных различными заболеваниями.

Мы ограничиваемся приведенным кратким описанием истории развития учения о витаминах; дальнейшее развитие витаминологии отражено в последующих главах руководства.

Значение витаминов в жизнедеятельности организма

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Витамины представляют собой химические соединения, которые оказывают разностороннее и существенное влияние на жизнедеятельность организма. По своему составу витамины относятся к разнообразным группам органических соединений, некоторые из них имеют очень сложное строение.

Витамины весьма разнообразны по химическому строению. Они являются производными ациклических углеводов с числом углеродных атомов 18 и 20, ненасыщенных γ -лактонов, аминспиртов с четвертичным атомом азота, амидов кислот, циклогексана, ароматических кислот, нафтохинонов, имидазола, пиррола, бензпирана, пиридина, пиримидина, тиазола, изоаллоксазина, птеридина и некоторых других циклических систем (В. М. Березовский). Почти все витамины содержат гидроксильную или же карбоксильную группу в своей молекуле и только некоторые содержат аминогруппу.

Основным источником покрытия потребности человека в витаминах являются пищевые продукты, содержащие витамины. Синтез некоторых витаминов, осуществляемый микрофлорой кишечника, незначителен и не может покрыть потребности человека в витаминах.

В некоторых случаях витамины образуются в организме человека в процессе обмена веществ из близких по химическому составу органических веществ, называемых провитаминами. Так, каротин, содержащийся главным образом в растительных продуктах, в организме переходит в витамин А.

Значение витаминов определяется их важной ролью в обменных процессах, происходящих в организме.

Их участие в процессах ассимиляции обеспечивает поддержание постоянного нормального состава тканей и органов, а также их функций.

Нормальный состав тканей и органов предполагает обязательное содержание в них витаминов в определенных количественных соотношениях как между собой, так и с белками, жирами, углеводами, минеральными солями и водой.

Поскольку витамины служат в той или иной степени стимуляторами процессов ассимиляции, роль их в обмене веществ является весьма существенной; они обеспечивают своевременное восстановление веществ, подвергшихся разрушению в процессе диссимиляции. В тех случаях, когда по тем или иным причинам снижается поступление в организм витаминов, ассимиляторные реакции, происходящие в связи с процессами диссимиляции, идут недостаточно интенсивно и не в полном объеме, в результате чего развиваются дистрофические явления; при длительном, затяжном течении эти нарушения перерастают в столь значительную патологию, что речь идет уже об авитаминозном состоянии (Б. А. Лавров).

В период роста и развития организма, а также реконвалесценции процесс ассимиляции протекает наиболее интенсивно, вследствие чего и потребность в витаминах повышается.

В качестве примера влияния витаминов на течение обменных процессов можно привести следующее: установлено, что при добавочном включении в рацион кормящих женщин витамина С повышается не только его содержание в грудном молоке, но и увеличивается содержание жира. Белки женского молока содержат две основные фракции — казеиновую и неказеиновую. Неказеиновая фракция является более ценной для грудного ребенка. При низком уровне витамина С казеиновая фракция белка преобладает над неказеиновой, что приближает женское молоко по своему белковому составу к коровьему, т. е. снижает его питательную ценность для ребенка. После проведения С-витаминизации неказеиновая фракция молока снова преобладает над казеиновой, и соотношение белковых фракций женского молока становится нормальным. Следовательно, добавление витамина С к пищевому рациону нормализует функцию молочной железы женщины (В. А. Богданова).

Значение витаминов в обмене веществ находится в прямой связи с тем, что многие из них, прежде всего витаминной группы В, входят в состав ферментов в виде коферментов, которые катализируют процессы превращений белков, жиров и углеводов.

В настоящее время известно более 100 ферментов, в составе которых содержатся витамины, и очень большое число обменных реакций, катализируемых витаминами. Биохимическая функция каждого витамина может быть многообразной. В качестве примера можно указать на витамин В₆ (пиридоксин); его производное фосфопиридоксаль входит в состав активной группы аминотрансфераз, участвующих в процессах переаминирования. Кроме того, фосфопиридоксаль является коферментом декарбоксилаз и участвует в декарбоксилировании аминокислот. Далее оказалось, что фосфопиридоксаль играет роль кофермента в превращениях триптофана, а также ряда серусодержащих аминокислот. Таким образом, коферментная группа, включающая витамин В₆, участвует в разных реакциях превращения аминокислот.

Ферментная функция многих витаминов не может полностью объяснить механизм их действия в условиях целостного организма, контролируемого центральной нервной системой. Кроме того, до настоящего времени неизвестно, в каких энзиматических процессах участвуют витамины С, А, D, Е и некоторые другие.

Известен ряд общих черт в физиологическом действии витаминов: их влияние на процессы роста и регенерации тканей, на интенсивность обменных процессов в организме, наличие при многих авитаминозах трофических расстройств, положительный эффект от применения витаминов при ряде нарушений со стороны нервной системы и др.

Примером стимуляции витаминами процессов регенерации могут служить экспериментальные исследования (С. В. Андреев, А. А. Значкова), показавшие ускорение восстановления травмированных нервов у крыс при добавлении к их рациону витаминов группы В, из которых наибольшее стимулирующее влияние оказал витамин В₁₂. Было отмечено, что применявшиеся витамины способствовали также «новообразованию моторных блешек в скелетных мышцах, окружающих место повреждения, что, по-видимому, имеет важное значение для быстрой

реиннервации мышц и усиления компенсаторных механизмов, восстанавливающих функцию конечностей».

Эти экспериментальные данные получили подтверждение в клинических наблюдениях (Н. Н. Приоров и Т. И. Черкасова, К. М. Винцентини и М. П. Гиршман). Было установлено, что витамин В₁₂ стимулирует «регенерацию сшитого нерва и способствует более совершенному восстановлению функции травмированной конечности, уменьшая центральный компонент травмы нерва в более ранние сроки после операции и приводя к ликвидации его симптомов в миограмме в более поздние сроки после операции».

Другим примером стимулирующего действия витаминов на регенеративные процессы может служить выявленное в эксперименте влияние витаминов С и Р, их комплексного препарата галаскорбина на заживление переломов костей; введенный животному галаскорбин (аскорбиновая кислота и гидролизированный танин) сокращает сроки заживления переломов костей и повышает биохимические свойства костных регенератов (А. С. Ващук).

Значительный интерес представляют исследования, показывающие влияние витаминов на высшую нервную деятельность. Было установлено, что недостаточность в пищевом рационе ряда витаминов группы В существенно меняет условнорефлекторную деятельность подопытных животных. При недостатке витамина В₁ было обнаружено ослабление процессов возбуждения и преобладание процессов торможения в коре больших полушарий (А. О. Зевальд). Рибофлавин имеет большое значение для регуляции корковых процессов и для нейротрофической функции организма. РР-витаминная недостаточность также проявлялась в возникновении невроза у подопытной собаки со слабым типом нервной системы и разлитого охранительного торможения у собаки сильного типа (В. В. Ефремов с соавторами).

Недостаток витамина В₆ в питании у животных (крыс) приводил к развитию невротического состояния (С. А. Косенко). По мере развития недостаточности в фолиевой кислоте у животных наступало резкое усиление тормозного процесса. Уровень условных и безусловных рефлексов снижался, нарушались силовые отношения (В. В. Ефремов с соавторами).

Аналогичные данные получены при изучении влияния А-гиповитаминоза на условнорефлекторную деятельность подопытных животных (Р. М. Мамиш). Недостаток витамина А в пище существенно изменял функциональное состояние коры головного мозга и приводил к резко выраженным нарушениям корковой деятельности под влиянием воздействий, которые являются совершенно адекватными для нормальных животных.

Изложенные наблюдения позволяют В. В. Ефремову прийти к выводу, что динамика корковых процессов и одновременное изучение обмена витаминов могут быть объективными показателями для диагностики витаминной недостаточности. Таким образом, витамины, принимая большое участие в ферментативных реакциях, активно воздействуя на различные стороны процесса обмена веществ, оказывают регулирующее влияние на функциональное состояние систем и органов человека.

ВИТАМИНЫ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Обмен белка. Большинство витаминов (особенно группы В) оказывает активное воздействие на обмен белка в организме. Витамин В₁ принимает участие в переаминировании аминокислот (А. Е. Браунштейн с сотрудниками), регулирует азотистый обмен в организме (Б. А. Лавров, Н. С. Ярусова) и обмен нуклеотидов (В. А. Энгельгардт с сотрудниками).

Витамин В₂ способствует синтезу белков в организме. Он входит в состав ферментов, участвующих в окислительном дезаминировании аминокислот. При недостатке витамина В₂ в пище понижается усвоение белка. С другой стороны, повышение содержания белка в пищевом рационе способствует лучшему усвоению этого витамина (Sarett, Klein, Perlzweig).

При недостатке белка в рационе питания повышается выведение никотиновой кислоты и продуктов ее обмена с мочой. Вместе с тем обогащение пищи никотиновой кислотой повышает использование организмом белка кукурузы и ряда зерновых продуктов, содержащих недостаточное количество триптофана или никотиновой кислоты или обоих веществ. Витамин В₆ играет важную роль во всех реакциях синтеза и обмена аминокислот в организме.

Витамин В₁₂ принимает участие в обмене одноуглеродных групп из эндогенных источников, способствует более быстрому использованию аминокислот для синтеза белка. Витамин В₁₂ стимулирует образование нуклеиновых кислот, в частности рибонуклеиновой кислоты.

Витамин С также оказывает влияние на некоторые процессы в межклеточном обмене белков. Так, при введении морским свинкам тирозина (или фенилаланина) при диете, бедной витамином С, у животных возникала алкаптонурия¹. Добавление к пище витамина С ликвидировало алкаптонурию: выделение гомогентизиновой кислоты прекращалось и моча приобретала нормальный цвет, несмотря на продолжавшуюся нагрузку тирозином. Следовательно, при недостатке витамина С в организме нарушается обмен тирозина и фенилаланина.

Витамин А, по-видимому, влияет на синтез гликокола и тем способствует выделению из организма солей бензойной кислоты и других токсичных соединений (Meunier et al.).

Витамин Е стимулирует синтез нуклеопротеидов, способствует лучшему использованию организмом белков, оказывает защитное действие на белки, предохраняя их от расщепления. Это свойство витамина Е связано с его тормозящим действием на ферменты, расщепляющие белки (Zierler et al.).

Жировой и холестеринный обмен. Витамин В₁ способствует образованию жиров из белков при одностороннем белковом питании, однако в этом процессе необходимо участие также витамина В₆. Витамин В₂ и пантотеновая кислота усиливают упомянутое действие витамина В₁. Витамин В₂ играет важную роль в усвоении и синтезе жиров в организме. Имеются данные о положительном влиянии больших доз никотиновой кислоты на обмен холестерина. Отмечено снижение гиперхолестеринемии у лиц, получавших от 3 до 6 г никотиновой кислоты в сутки, однако механизм действия никотиновой кислоты на гиперхолестеринемия у этих лиц остается неясным. Витамин В₆ способствует лучшему использованию организмом ненасыщенных жирных кислот и, по-видимому, синтезу арахидоновой кислоты. Согласно экспери-

¹ Алкаптонурия — заболевание, при котором моча приобретает темный цвет от присутствия в ней гомогентизиновой кислоты.

ментальным данным, витамин В₆ снижает гиперхолестеринемию и ограничивает развитие липоидоза сосудов и аорты у животных, получавших холестерин.

Витамин В₁₂ обладает липотропным действием и предупреждает жировую инфильтрацию печени. Витамин В₁₂ в эксперименте вызывал благоприятные сдвиги в обмене холестерина у кроликов с холестериновым атеросклерозом: снижалось содержание холестерина в крови, повышался фосфатидо-холестериновый коэффициент и уменьшался липоидоз аорты. Липотропное действие витамина В₁₂, видимо, объясняется его ролью в синтезе метионина.

Холин также снижал гиперхолестеринемию при экспериментальном склерозе и способствовал устранению липоидных отложений в венечных артериях и аорте.

Витамин А при длительном и избыточном потреблении повышает содержание холестерина в крови. Вместе с тем у старых кур уменьшались содержание жира и количество и размеры атеросклеротических бляшек в аорте, а содержание холестерина в аорте мало изменялось (Weitzel и др.). При одновременном введении витамина Е указанное действие витамина А усиливалось. С. М. Рысс, Schettler предполагают, что гиперхолестеринемия после введения больших доз витамина А вызывается усиленным выделением холестерина из различных органов — мозга, печени и др.

Витамин С при однократном и длительном введении значительно снижает гиперхолестеринемию (А. Л. Мясников).

Углеродный обмен. Декарбоксилирование пировиноградной кислоты и карбоксилирование происходят под воздействием производного витамина В₁ — дифосфотиамина, называемого также кокарбоксилазой, который является коэнзимом и действует в качестве катализатора на обмен пировиноградной кислоты.

При недостаточном поступлении с пищей витамина В₁ пировиноградная кислота не расщепляется, значительно повышается ее содержание в крови и тканях. Одновременно возникают резкие функциональные нарушения в нервной системе. После введения в организм витамина В₁ активируется деятельность карбоксилазы, восстанавливается способность ткани окислять пировиноградную кислоту; наблюдающиеся расстройства функций со сто-

роны центральной и периферической нервной системы проходят, а использование организмом углеводов улучшается. Поэтому для лучшего использования организмом углеводов, особенно при высоком их содержании в пищевом рационе, необходимо вводить в повышенном количестве витамин В₁.

Витамин В₂, как и витамин В₁, а также никотиновая кислота входят в состав ферментной системы, регулирующей окислительно-восстановительные процессы в организме. Окисление молочной кислоты в пировиноградную и расщепление последней до углекислоты и воды происходят при участии всех трех упомянутых витаминов.

Пища, содержащая большое количество углеводов, повышает потребность организма в витамине В₂.

Витамин В₁₂ способствует образованию глутатиона и сульфгидрильных ферментов, которые необходимы для процессов гликолиза. При недостатке витамина В₁₂ ухудшается усвоение углеводов, что зависит от пониженного содержания в крови и тканях глутатиона. Витамин В₁₂ и глутатион стимулируют активность сульфгидрильных ферментов в углеводном обмене.

Пантотеновая кислота входит в состав ферментной системы, регулирующей обмен пировиноградной кислоты. Введение кролику пантотеновой кислоты после нагрузки сахаром понижает гипергликемическую кривую, что указывает на улучшение усвоения глюкозы.

Минеральный обмен. Многие микроэлементы активно участвуют в синтезе некоторых витаминов, способствуют использованию организмом витаминов. Установлена определенная взаимосвязь между витамином В₁ и марганцем. Марганец действует в качестве окислительного катализатора при использовании витамина В₁ в тканях. Явления интоксикации, наблюдавшиеся при введении больших доз витамина В₁, ликвидировались после введения марганца в небольших количествах.

При С-витаминной недостаточности в эксперименте наблюдается накопление меди в печени и особенно в костной ткани. Введение морским свинкам аскорбиновой кислоты снижает содержание меди в этих тканях. Медь играет важную роль в образовании гемоглобина и созревании эритроцитов. Недостаток меди ведет к развитию анемии.

Витамин D регулирует обмен кальция и фосфора в организме. Недостаток витамина D ведет к резкому нарушению кальциево-фосфорного обмена и развитию у детей рахита. Влияние витамина D на обмен кальция используется для стимуляции образования костной мозоли при костных переломах.

Имеются наблюдения, установившие, что дрожжевые белки способствуют развитию некроза печени у подопытных животных (крыс и цыплят), однако некроз можно предупредить, если ввести в пищу селен или повысить в пищевом рационе содержание витамина E. Таким образом, витамин E и селен обладают в некоторых случаях сходным действием.

Недостаток витамина A в организме приводит к накоплению в тканях фосфора, кальция и калия. В эксперименте на крысах не было установлено каких-либо изменений в содержании в тканях натрия, калия и хлора при парентеральном введении малых доз витамина A. При введении больших доз наблюдалось падение содержания внутриклеточного калия и увеличение содержания в тканях хлора. Предполагают, что снижение содержания калия связано с жировым перерождением клеток в результате введения больших доз витамина A, а увеличение содержания хлора — дегеративными изменениями в почках.

Приведенные данные о взаимосвязи обмена витаминов с обменом белков, жиров, углеводов и минеральных солей дают лишь общее представление по данному вопросу. Более детально эти сведения приводятся в главах, посвященных каждому витамину в отдельности.

Потребность в витаминах

Количество витаминов, необходимых человеку, ничтожно мало по сравнению с потребностью в белках, жирах, углеводах и некоторых минеральных солях и выражается для одних в миллиграммах, для других в гаммах (γ).

Потребность человека в витаминах меняется в зависимости от возраста, выполняемой работы, окружающей среды, состояния организма (беременности и лактации), климатических условий, состава пищевого рациона и др. Чем более тяжелую физическую или нервно-психическую нагрузку выполняет человек, тем выше потребность его в витаминах (табл. 1).

При большой затрате физической или нервно-психической энергии процессы обмена веществ должны протекать более интенсивно для того, чтобы обеспечить, а затем восполнить произведенный расход энергии, а это в свою очередь требует участия большего количества витаминов. Потребность растущего организма в отношении некоторых витаминов выше, чем у взрослых при средней затрате труда. Например, суточная потребность в витаминах B_1 , B_2 и РР взрослого человека составляет соответственно 2, 2,5 и 15 мг. В то же время потребность юношей и девушек равняется соответственно 2,5, 3,5 и 25 мг. Г. А. Арутюнов с соавторами обнаружил, что в результате полетов на высотных скоростных самолетах снижается выделение с мочой витаминов B_1 , B_2 , B_6 и С, что позволяет предположить повышенную затрату витаминов. Наибольшая задержка витаминов в организме отмечена у летчиков-испытателей, меньшая — у летчиков, совершающих обычные полеты, и минимальная — в контрольной группе. При нервно-психическом напря-

Таблица 1

Суточные нормы потребности человека в витаминах

Наименование	Витамин А в мг	Витамин В ₁ в мг	Витамин В ₂ в мг	Витамин С в мг	Витамин D в ИЕ	Витамин РР в мг	Витамин В ₆ в мг
Взрослый человек							
При средней затрате труда	1,5(5000 ИЕ)	2	2,5	70		15	2
При тяжелом физическом труде или при большом нервно-психическом напряжении	1,5(5000 ИЕ)	2,5	3,0	100		20	2
При очень тяжелом физическом труде или при очень большом нервно-психическом напряжении	1,5(5000 ИЕ)	3	3,5	120		25	2
Беременные	2(6600 ИЕ)	2,5	3	100	Не более 500	20	4
Кормящие женщины	2(6600 ИЕ)	3	3,5	120		25	4
Дети							
до 1 года	0,5(1650 ИЕ)	0,5	1	30		5	0,5
1—3 лет	1(3300 ИЕ)	1	1,5	40		10	1
4—6 »		1,5	2,5	50		10	1,5
7—12 »		1,5	3	60		15	1,5
Подростки	1,5(5000 ИЕ)				Не более 500		
13—15 »		2	3	70		20	2
Юноши и девушки (15—22 лет)	1,5(5000 ИЕ)	2,5	3,5	70		25	2

жении показатели обмена витаминов изменяются не только после этого напряжения, но и в предшествующий ему период (перед полетом). Авторы приходят к выводу, что нервно-психическое напряжение может явиться фактором, повышающим потребность организма в некоторых витаминах.

Проблема перегрузок является и настоящее время исключительно актуальной и важной для авиационной и космической медицины. В частности, существенным представляется вопрос о повышении сопротивляемости организма путем стимулирования компенсаторных механизмов. Н. Д. Попов для повышения устойчивости к действию перегрузок за час до опыта вводил кроликам витамины: 2 мг В₁, 2 мг В₂, 20 мг РР, 4 мг В₆, 12 мг пантотеновой кислоты. Автор приходит к выводу, что применение витаминов группы В, обладающих способностью усиливать клеточное дыхание и процессы синтеза в организме, повышало активность ферментов сукцин-дегидразы и цитохромоксидазы и сопровождалось значительным повышением устойчивости кроликов к действию перегрузок. Таким образом, было показано, что перегрузка организма повышает потребность его в витаминах.

Имеются данные, относящиеся к изучению потребности в витамине С в условиях профессиональной вредности. При выполнении работы имело место воздействие промышленных химических веществ, высокой температуры, сильного шума и физической нагрузки. Тщательное исследование обеих групп здоровых рабочих — одной, получавшей дополнительно 100 мг аскорбиновой кислоты (сверх витамина С, входившего в рацион питания), и другой, не получавшей этого витамина, позволило прийти к выводу, что у рабочих, получавших витамин С, утомляемость к концу дня уменьшалась или стабилизировалась, а мышечная выносливость повышалась или также стабилизировалась. У рабочих, не получавших витамина С, к концу дня отмечалось повышение утомляемости и снижение мышечной выносливости (А. М. Марголис).

Приведенные исследования подтверждают наличие прямой связи между степенью физической и нервно-психической нагрузки человека и потребностью его в витаминах.

Изучение обмена витаминов, проведенное сотрудниками Института питания АМН СССР (руководитель В. В. Ефремов) в Арктике, в порту Диксон, на Карском море, у лиц, занимающихся физическим трудом на открытом воздухе, показало значительные изменения в обмене витаминов С, В₁, В₂ и РР. На основании этих исследований Институт питания АМН СССР рекомендует следующие нормы суточного потребления витаминов для лиц физического труда, работающих на Крайнем Севере: витамин А — 2,5—3 мг (или 8300—10 000 ИЕ), витамин В₁ — 5 мг, витамин В₂ — 3—5 мг, витамин С — 150—200 мг; суточная потребность беременных в витамине С — 150 мг, кормящих женщин — 200 мг, витамине РР — около 30 мг, витамине D — 400—500—1000 ИЕ; суточная потребность детей от 7 до 14 лет, подростков и юношей от 14 лет до 21 года составляет 500 ИЕ, детей до 7 лет — 1000 ИЕ витамина D.

В. В. Ефремов с сотрудниками исследовал изменения в обмене витаминов у работающих в горячих цехах металлургического завода; было установлено, что дополнительный прием поливитаминов приводит к улучшению показателей витаминного обмена и ряда других тестов (заболеваемости, самочувствия, утомляемости и др.). На основании проведенных исследований потребность рабочего горячего цеха составляет в отношении витамина С 150—200 мг, витамина А — 2—3 мг, витамина В₁ — 3—5 мг, витамина В₂ — 3—5 мг, РР — около 30 мг.

В 1960 г. Всесоюзной государственной санитарной инспекцией утверждены «Суточные нормы потребности человека в витаминах», составленные с учетом возрастных, физиологических особенностей организма и профессиональных условий. Этих норм следует придерживаться при построении рациона питания для предупреждения развития гиповитаминозных состояний. При невозможности обеспечить содержание в пищевом рационе того или иного витамина за счет продуктов питания необходимо пополнять рацион соответствующими витаминными препаратами.

Указанные нормы представлены в табл. 1.

По медицинским показаниям суточное количество витаминов может быть повышено.

Одна треть потребности в витамине А должна быть обеспечена продуктами, содержащими витамин А, две

трети — продуктами, содержащими каротин; следует учитывать при этом, что витаминная активность каротина в продуктах практически в 3 раза меньше активности витамина А.

Согласно упомянутым суточным нормам потребности человека в витаминах, в условиях Крайнего Севера норма витамина В₁, как и витамина С, повышается на 30—50%.

В обычных условиях взрослый человек в добавлении препаратов витамина D не нуждается, но при условии недостаточности облучения солнцем (при подземных работах и т. п.) рекомендуется вводить дополнительно до 500 ИЕ витамина D в сутки.

Для беременных (и кормящих), как и для детей, в случае необходимости количество витамина D может быть увеличено по назначению врача. В условиях Крайнего Севера нормы витамина D для детей и беременных женщин увеличиваются на 50%.

Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипervитаминозах

Заболевания, вызванные отсутствием или длительным и существенным недостатком в пище витаминов и имеющие специфическую клиническую картину, называют авитаминозами. При отсутствии или резком недостатке в пище нескольких витаминов возникают заболевания, характеризующиеся клиническими симптомами недостаточности этих витаминов и именуемые полиавитаминозами.

В клинической практике приходится встречаться с лицами, у которых заболевания вызваны относительным недостатком в пище витаминов; такие заболевания называются гиповитаминозами. Эти заболевания не имеют четкой клинической картины и проявляются обычно в виде быстрой утомляемости, общей слабости, понижения работоспособности, снижения сопротивляемости к инфекционным заболеваниям, иногда бессонницы, головной боли, повышенной раздражительности и некоторых кожных и других симптомов. Чаще всего такие состояния возникают на почве недостатка витаминов в пище и, следовательно, несоответствия между потребностью организма в витаминах и поступлением их с пищей.

Содержание витаминов в пищевом рационе может колебаться от многих причин: от сорта и вида продуктов, от способов и сроков их хранения, от характера технологической, в частности кулинарной, обработки пищи, от выбора блюд по вкусу и привычек в питании и пр.

Например, яблоки антоновка и титовка в 4—5 раз богаче витамином С, чем другие сорта яблок. Осенью в картофеле витамина С в несколько раз больше, чем в том, который всю зиму пролежал в подвале. Много

теряется витаминов при кулинарной обработке сырых продуктов, при повторном подогревании пищи. При выборе блюд по вкусу иногда составляют такой рацион питания, в котором ряд важных витаминов может практически отсутствовать. Так, например, крупяные, рыбные, мясные, молочные блюда не содержат витамина С. Поэтому в одни дни витаминов в рационе может быть достаточно, а в другие дни некоторые витамины могут отсутствовать. Такое неравномерное потребление витаминов значительно снижает эффективность витаминного питания и повышает потребность в них организма.

Необходимо учитывать соотношение между качественным составом пищи и количественным содержанием в ней витаминов. При пище, богатой углеводами, потребность в витамине В₁ повышается. Если эта потребность в витамине не удовлетворяется, то возникают нарушения в обмене веществ и в функциональном состоянии некоторых систем организма, развивается состояние гиповитаминоза. При недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В₂, никотиновой кислоты, витамина С и некоторых других витаминов.

Следовательно, при неправильном составлении пищевого рациона снабжение организма витаминами может быть длительное время недостаточным и повлечь за собой развитие гиповитаминоза.

Состояние гиповитаминоза может наблюдаться и при достаточном содержании витаминов в пище, в случае заболевания кишечника. Например, при энтероколите вследствие воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника и быстрого прохождения пищевой массы наблюдается пониженное всасывание пищевых веществ, а вместе с ними и витаминов. Это явление может иметь место и при ряде других заболеваний органов пищеварения, например при отсутствии зубов, вследствие чего пища плохо пережевывается, пониженном аппетите и поэтому недостаточном потреблении пищи, заболевании желчного пузыря, препятствующем поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку, и др. Злоупотребление слабительными и послабляющими средствами также может отрицательно сказываться на всасывании витаминов в тонком кишечнике.

Длительное пребывание больного на ограничительной диете может способствовать развитию гиповитамино-

за. У больных, перенесших операции на желудочно-кишечном тракте, в результате изменившихся условий пищеварения нередко возникают явления гиповитаминоза. В этих случаях во избежание развития гиповитаминоза целесообразно вводить витамины парентерально.

Развитию гиповитаминоза способствуют некоторые состояния организма, требующие повышенного потребления витаминов, если эта потребность не удовлетворяется, например беременность и кормление грудью, усиленный рост в детском и подростковом возрасте, лихорадочные состояния, тяжелая физическая работа, работа в горячих цехах, ведущая к потере витаминов с потом, трудные климатические условия (холод, жара). Длительное применение антибиотиков и некоторых химиопрепаратов, а также тиреотоксикоз и нервно-психические расстройства могут вести к гиповитаминозным состояниям.

Состояния, которые затрудняют использование организмом витаминов после их всасывания в кишечнике, могут стать причиной возникновения гиповитаминоза. Это наблюдается при тяжелых заболеваниях печени, препятствующих депонированию в ней витаминов, гипотиреозидизме, сахарном диабете, частых и значительных потерях крови, отрицательном азотистом балансе и др. При таких состояниях также показано повышенное введение витаминов, которое проще всего может быть достигнуто потреблением витаминных препаратов (в драже, порошке, таблетках, концентратах и других формах), а иногда и введением витаминов парентерально.

Длительное избыточное потребление некоторых витаминов может вызвать токсическое состояние, называемое гипервитаминозом. Наиболее выраженным токсическим действием обладает витамин D.

В эксперименте на животных D-гипервитаминоз проявляется в падении веса, гиперкальциемии, обызвествлении сосудов, в первую очередь сосудов сердца и почек. На вскрытии обнаруживаются тяжелые склеротические изменения сосудов, некротические процессы во внутренних органах (печень, селезенка, сердце, легкие и др.). Следует подчеркнуть, что эти явления могут развиваться при отсутствии вначале явных клинических симптомов заболевания.

При приеме больших доз витамина D у взрослых может развиваться общая слабость, анорексия, тошнота,

головная боль, повышение температуры тела; при нарушении функции почек в моче появляются белок, гиалиновые цилиндры и лейкоциты. У детей гипервитаминоз D проявляется анорексией, апатией, задержкой в прибавке веса, а иногда и падением веса, рядом диспепсических явлений (рвота, понос) и нарушением функции почек.

Введение в организм больших доз витамина А, превышающих в сотни раз суточную физиологическую норму, приводит к тяжелому патологическому состоянию, расцениваемому как А-гипервитаминоз. Наблюдались острые и хронические формы А-гипервитаминоза. В эксперименте после введения большой дозы препарата витамина А через несколько часов у животного появляются судороги и параличи, приводящие большей частью к смерти. Хроническая интоксикация проявляется в остановке роста, развитии кахексии, появлении кровоизлияний в слизистые оболочки и подкожную клетчатку, мышцы и в другие ткани, по-видимому, в связи с гипотромбинемией, выпадении волос (главным образом, вокруг рта и на шее), нарушении роста и истончении костей, повышенной их хрупкости. Отмечены дегенеративные изменения в ряде внутренних органов, ретикуло-эндотелиальных клетках печени, жировая дистрофия селезенки, почек, иногда миокарда, изменения в щитовидной железе, островках Лангерганса, гипофизе, нарушение эмбриогенеза.

Острый гипервитаминоз А сопровождается у взрослых сильной головной болью, сонливостью, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, изменениями со стороны кожи (гиперемия, сыпь, шелушение кожи) и слизистых оболочек полости рта, носоглотки, конъюнктивы. Описаны тяжелые проявления острого А-гипервитаминоза у грудных детей, наблюдались также хронические формы А-гипервитаминоза.

Гипервитаминоз В₁ у животных проявляется в виде брадикардии, аритмии, гипотонии, диареи, пареза нижних конечностей, нарушении акта глотания. Очень большие дозы действуют как курареподобный яд, и животное быстро погибает.

Имеются наблюдения токсической реакции у животных и человека на введение очень больших доз витамина С. При однократном и длительном применении массивных доз аскорбиновой кислоты (100—200 мг на 1 кг

веса) морским свинкам снижалось содержание эритроцитов и резко увеличивалось количество лейкоцитов, относительно уменьшалось число лимфоцитов и повышалось количество нейтрофилов. Одновременно обнаруживались изменения со стороны показателей электрокардиограммы: проявление инвертированных и островершинных зубцов *T* и тахикардии, что указывало на патологию сердечной деятельности (В. П. Трофимович).

Итак, витамины должны назначаться в установленных дозировках и с профилактической, и с лечебной целью, так как избыточное потребление их может в некоторых случаях вызывать токсическую реакцию организма.

Глава V

Витамины

ХИМИЧЕСКОЕ

Химиче

ет собой

растворим

в алкоголе

тоне, эфир

Форму

на B_1 , по

ристоводс

мина (тиа

Извес

витамины

дифосфат,

молекул

амину), ти

Под дейсте

хром, кото

определить

и др.) благ

ней) флуор

Тиамин

и легко от

превращая

тиамин) ил

в состав

декарбокси

кислот. В н

выпускает

аминна—ко

тивностью.

собой

Глава V

Витамин B_1 (тиамин)

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Химически чистый препарат витамина B_1 представляет собой бесцветный кристаллический порошок, легко растворимый в воде в пропорции 1:1, менее растворим в спирте 95° (1:100) и в глицерине, не растворим в эфире, бензине и масле.

Формула его $C_{12}H_{17}ON_4SCl.HCl$; препарат витамина B_1 , получаемый синтетическим путем, является хлористоводородной или бромистоводородной солью витамина (тиамин-хлорид или тиамин-бромид).

Известны другие производные тиамина, обладающие витаминными свойствами: тиаминмонофосфат, тиаминдифосфат, тиаминтрифосфат (в зависимости от числа молекул фосфорной кислоты, присоединившихся к тиамину), тиамин-сульфид (продукт окисления тиамина). Под действием окислителей тиамин превращается в тиохром, который можно даже в очень малых количествах определить в биологических жидкостях (кровь, моча и др.) благодаря резко выраженной специфической (синей) флуоресценции в ультрафиолетовом свете.

Тиаминтрифосфат является нестойким соединением и легко отщепляет одну молекулу фосфорной кислоты, превращаясь в пиродифосфорный эфир тиамина (дифосфотиамин) или кокарбоксилазу. Кокарбоксилаза входит в состав карбоксилазы — фермента, осуществляющего декарбоксилирование и карбоксилирование карбоновых кислот. В настоящее время витаминная промышленность выпускает готовые препараты фосфорилированного тиамин-кокарбоксилазы, обладающие биологической активностью. Получен препарат тиоктан, представляющий собой сочетание тиамин-тиоктовой кислотой.

Витамин B_1 устойчив к воздействию воздуха и света,

малоустойчив к высокой температуре, растворы его в кислой среде относительно более устойчивы. Витамин В₁ легко разрушается в щелочной среде; чувствителен к восстанавливающим веществам и окислителям.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Участие в обменных процессах. Витамин В₁ ускоряет процессы ассимиляции в организме, вследствие чего играет важную роль в процессе роста. При отсутствии его в пище наблюдается остановка роста животных. Витамин В₁ способствует расщеплению углеводов в организме. При недостаточном поступлении витамина В₁ нарушается углеводный обмен.

Витамин В₁ оказывает влияние также на азотистый обмен. Он принимает участие в переаминировании аминокислот.

При недостатке витамина В₁ в организме наблюдается понижение активности ферментов переаминирования, дезаминирования и аминирования, повышенный распад азотистых веществ и отрицательный баланс азота, что приводит к обеднению организма белками вследствие распада собственных белков тела.

Влияние на нервную систему. Существует определенное соотношение между содержанием витамина В₁ и ацетилхолина в нервной ткани.

Витамин В₁ тормозит образование и угнетает активность холинэстеразы. Этот фермент расщепляет ацетилхолин, который способствует, в частности, поддержанию перистальтики кишечника на определенном уровне. Блокируя холинэстеразу, витамин В₁ препятствует распаду ацетилхолина. При В₁-витаминной недостаточности холинэстераза разрушает ацетилхолин в большей мере, чем в норме, что ведет к ослаблению перистальтики и может в дальнейшем вызвать атонию кишечника. Таким образом, имеется прямая зависимость между состоянием обменных процессов и регуляцией функций нервной системы: нарушения и изменения в обменных процессах, связанных с деятельностью медиаторов, отражаются на функциональном состоянии нервной системы. Способствуя нормальному течению физико-химических процессов в нервной ткани, витамин В₁ оказывает положительное влияние на трофическую функцию центральной нервной

системы, на деятельность коры больших полушарий головного мозга.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. По данным ряда авторов (Н. С. Белоногова-Ланг, Ф. П. Ольгина, А. В. Садкин, А. А. Нечаев), витамин B_1 повышает систолическое и диастолическое давление. Это повышение наступает через некоторое время после введения витамина B_1 и постепенно нарастает, т. е. витамин B_1 обладает гипертензивным действием. Однако имеются и противоположные данные о гипотензивном действии витамина B_1 при гипертонической болезни (С. С. Миндлин, С. И. Шерман). В других исследованиях не было отмечено гипертензивного действия при введении больших доз витамина B_1 (А. Ю. Иванова-Незнамова, В. Е. Фрадкина и др.). Вопрос о влиянии тиамин на артериальное давление остается неясным и подлежит дальнейшему изучению.

Влияние на органы пищеварения. Влияние витамина B_1 на основные функции желудка изучено на больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом (В. Ф. Мейлунас и др.). Введение витамина B_1 ускоряет эвакуацию желудочного содержимого. Под влиянием витамина B_1 у больных снижается количество желудочного сока, выделяемое в течение часа как в сложнорефлекторной, так и в химической фазе секреции. Кислотность желудочного сока несколько повышается, если она до введения витамина B_1 была пониженной, и понижается, если была повышенной. Таким образом, витамин B_1 оказывает положительное влияние на двигательную и секреторную функции желудка, нормализуя нарушенные функции. Это действие более ярко выражено в тех случаях, когда до лечения витамином имелись значительные нарушения в секреторной и моторной функциях желудка.

При болезни Боткина витамин B_1 не оказывает регулирующего влияния на основные функции печени: гликорегулирующую, протеопектическую, пигментную и антитоксическую (С. М. Рысс). Таким образом, экспериментальные данные о положительном влиянии витамина B_1 на углеводную, белковую и пигментную функции печени не получили подтверждения в клинике.

Влияние на органы кроветворения. Не удалось установить в клинических наблюдениях какого-либо

существенного влияния витамина B_1 на функцию органов кроветворения. Однако подавление лейкопоэза при приеме сульфаниламидных препаратов оказывается менее выраженным при одновременном применении витамина B_1 .

Всасывание и обмен

Поступающий перорально витамин B_1 всасывается в тонком кишечнике. При нарушениях желудочной секреции или двигательной и секреторной функций кишечника всасывание витамина B_1 может ухудшаться. Не всосавшийся в кишечнике витамин B_1 выделяется с калом, а частично используется и разрушается микрофлорой толстого кишечника. При инфекционных заболеваниях кишечника патогенные микроорганизмы могут разрушать витамин B_1 .

Всосавшийся в кишечнике витамин B_1 частично превращается, преимущественно в печени, в кокарбоксилазу и накапливается в мышцах (50%), печени (30%), почках, а также в сердце, мозгу и других тканях. В животных тканях витамин B_1 находится в свободном состоянии и главным образом в связанной форме.

Хотя витамин B_1 и откладывается в указанных органах и тканях, тем не менее его содержание не следует рассматривать как запас на длительный срок. Организм человека, его органы и ткани нуждаются в постоянном пополнении витамином B_1 ; если прекращается поступление витамина B_1 с пищей (или препаратом), то постепенно могут развиваться явления B_1 -витаминной недостаточности.

Обычная флора толстого кишечника может синтезировать витамин B_1 , однако у человека количество синтезируемого витамина B_1 ничтожно мало, а всасывания витамина в толстом кишечнике не происходит.

Изучение B_1 -витаминного обмена в организме человека и установление B_1 -витаминной недостаточности лабораторными методами встречают большие затруднения. Не всегда удается выявить определенную закономерность в изменении содержания витамина B_1 в моче и сыворотке крови в обычных условиях и после нагрузки этим витамином. Содержание витамина B_1 в крови и моче может изменяться под влиянием ряда причин.

Нормальная концентрация тиамин в крови составляет от 60 до 100 γ на 1 л. Более низкая концентрация (30—40 γ на 1 л) может служить указанием на В₁-витаминную недостаточность.

Проведенные исследования содержания витамина В₁ в сыворотке крови, по литературным данным, не всегда позволяют установить связь между содержанием его в крови и состоянием обмена витамина в организме. Уровень витамина В₁ в сыворотке крови после нагрузки в течение нескольких недель по 10 и 20 мг в сутки мало отличался от исходных данных (С. М. Рысс).

С целью уточнения данных о норме экскреции витамина В₁ у здоровых людей З. Н. Лебедевой было обследовано около 1500 здоровых лиц различного возраста, выполняющих разную работу. Исследование проводилось в различных климатических зонах и в разное время года. У обследованных лиц изучалась экскреция витамина В₁ с мочой за сутки в обычных условиях и за 4 часа после приема 10 мг препарата этого витамина. Оказалось, что в 70% случаев суточная экскреция витамина В₁ с мочой у обследованных лиц составляла от 75 до 175 γ . За 4 часа после приема 10 мг витамина В₁ выводилось, как правило, не менее 5% нагрузочной дозы, т. е. 500 γ . Автор полагает, что на экскрецию витамина В₁ с мочой оказывает влияние количество поступающего витамина В₁ с пищей, соотношение в пище белков, жиров и углеводов, состояние белкового обмена, возраст, характер выполняемой работы и время года. По мнению автора, у здоровых людей выводится в сутки с мочой в среднем 100—150 γ витамина В₁. Содержание в суточной моче ниже 80 γ можно рассматривать как показатель В₁-витаминной недостаточности в организме.

Изучение экскреции витамина В₁ с мочой после нагрузки препаратами этого витамина не установило закономерности между нагрузочной дозой и выделением витамина с мочой в различные сроки после введения. Поэтому нагрузочный метод не дает возможности судить о степени обогащения организма витамином В₁.

При оценке результатов выведения с мочой витамина В₁ после нагрузки следует учитывать, что чем больше его вводится, тем меньше в процентном отношении он выделяется. По-видимому, это в некоторой степени зависит от ограниченных способностей кишечника всасывать

витамин В₁. В. Р. Чаговец считает, что витамин В₁ взрослым человеком усваивается в количестве, не превышающем 6—8 мг в сутки, а поэтому назначение перорально больших количеств нецелесообразно.

Некоторым косвенным показателем состояния обмена витамина В₁ в организме служит определение уровня пировиноградной кислоты в крови и моче. Недостаток витамина В₁ в организме влечет за собой накопление в тканях и в крови значительного количества пировиноградной кислоты. Введение витамина В₁ снижает уровень пировиноградной кислоты в крови в тех случаях, когда организм испытывает недостаток в витамине В₁. Однако повышенный уровень пировиноградной кислоты в крови и моче может быть связан не только с В₁-витаминной недостаточностью, но и с некоторыми патологическими состояниями, при которых нарушается обмен углеводов (болезнь Боткина, сахарный диабет и др.). Введение витамина В₁ указанным больным также снижает уровень пировиноградной кислоты в крови. Поэтому данный показатель может быть принят для определения состояния обмена витамина В₁ лишь условно. Содержание пировиноградной кислоты в плазме здорового человека равно 0,8—1,2 мг%; при В₁-авитаминозе этот показатель повышается в несколько раз.

Потребность в витамине В₁ и содержание его в пищевых продуктах

Потребность человека в витамине В₁ в зависимости от возраста, состояния, выполняемой работы колеблется от 2 до 3 мг в сутки для взрослого человека и от 0,5 до 2 мг для детей и подростков. В условиях Крайнего Севера потребность в витамине В₁ повышается на 30—50%.

В зависимости от состава пищевых веществ, входящих в рацион питания, потребность в витамине В₁ может меняться. При повышенном содержании в рационе питания углеводов и белков потребность в витамине В₁ увеличивается.

Потребность в витамине В₁ у спортсменов при тренировках резко повышается. Имеются данные, что на обычном пищевом рационе, содержащем 1,5—2 мг витамина В₁, у спортсменов после тренировки наблюдаются значительные изменения в обмене углеводов и уменьше-

ние выделения витамина В₁ с мочой. Дополнительное введение в рацион спортсменов во время тренировки 20 мг витамина В₁ способствовало нормальному течению углеводного обмена и удовлетворительному самочувствию, которое выражалось в меньшей степени утомления.

По данным Г. М. Натадзе с соавторами, проводивших наблюдения над рабочими кузнечного цеха, тяжелая физическая работа в условиях высокой температуры окружающей среды повышает потребность рабочих в витамине В₁.

Напряженная физическая работа, нервно-психическое напряжение, пребывание в условиях высокой или очень низкой температуры окружающей среды, беременность, кормление грудью, различные факторы, усиливающие интенсивность обменных процессов в организме (например, лихорадочное состояние), повышают потребность в витамине В₁. Вибрация, которой подвергаются работ-

Таблица 2

Содержание витамина В₁ в продуктах растительного и животного происхождения¹

Продукты растительного и животного происхождения	Количество витамина В ₁ ■ мг на 100 г продукта	Продукты растительного и животного происхождения	Количество витамина В ₁ в мг на 100 г продукта
Крупа овсяная	0,6	Говядина	0,1
Крупа гречневая	0,51	Овес (зёрно)	0,4
Кукуруза (цельное зерно)	0,15	Пшеница (зародышевая часть)	2,0
Мука пшеничная (82—94%)	0,45	Соя	0,6
Мука ржаная (цельного помола)	0,2	Хлеб пшеничный	0,26
Ячмень (зерно)	0,4	Хлеб ржаной	0,15
Дрожжи сухие пивные	5,0	Картофель	0,1
Телятина	0,23	Дрожжи сухие пекарские	2,0
Колбаса украинская	0,29	Ветчина	0,7
Печень крупного рогатого скота	0,4	Печень свиная	0,4
		Куры	0,15
		Молоко коровье	0,05
		Яйцо (желток)	0,32

¹ Здесь и далее сведения о содержании витаминов В₁, В₂, РР и С приводятся по данным книги «Таблицы химического состава и питательной ценности пищевых продуктов» под редакцией Ф. Е. Будагяна. М., 1961.

ники некоторых профессий также повышает потребность в витамине В₁. Эти наблюдения нашли подтверждение в клинике, где был отмечен терапевтический эффект в отношении некоторых симптомов вибрационной болезни при применении препаратов витамина В₁.

При недостатке витамина В₁ в пищевом рационе или при необходимости ввести высокие дозы этого витамина дополнительно назначают его в виде препарата. Если имеется предположение о плохой усвояемости витамина В₁ вследствие изменений со стороны органов пищеварения, то следует вводить его парентерально.

При оценке содержания витамина В₁ в пищевых продуктах следует учесть, что обычная варка пищи, выпечка хлеба ведут к частичному разрушению витамина В₁. Добавление к тесту соды, углекислого аммония вызывает значительное разрушение витамина В₁. Хорошая растворимость витамина В₁ в воде и частичное разрушение при воздействии высокой температуры приводят к потерям его во время варки, жарения и других видов обработки пищевых продуктов.

ТОКСИЧНОСТЬ

Витамин В₁ относится к числу малотоксичных препаратов. Как правило, при приеме внутрь и парентерально тиамин не вызывает побочных явлений. У отдельных лиц при введении лечебных доз витамина В₁ наблюдается повышенная чувствительность, проявляющаяся в виде тошноты, рвоты, шума в ушах, головокружений, ощущения тяжести в голове, головной боли, сердцебиения. Эти явления обычно непродолжительны и проходят самостоятельно или после отмены лечения тиаминном.

Имеются указания о встречающихся изредка у человека различных проявлениях аллергической реакции, большей частью на введение высоких доз витамина В₁. Наблюдаются поражения кожи, главным образом в виде крапивницы, иногда с отеком Квинке, в других случаях только с распространенным зудом. Наблюдались случаи возникновения астмы с характерным удушьем, хрипами и ощущением за грудиного сжатия, расстройства пищеварения с наличием (или без) кишечной геморагии, иногда лихорадочное состояние (Engelhard и Baird, Mitranі и др.).

В литературе описаны немногочисленные случаи возникновения шока, некоторые — со смертельным исходом после внутривенной инъекции 100 мг витамина В₁ (Reingold, Webb).

В₁-АВИТАМИНОЗ

Отсутствие или длительный и существенный недостаток в пище витамина В₁ вызывает тяжелое заболевание бери-бери. Кроме человека, бери-бери подвержены птицы, кролики, собаки, крысы, морские свинки и другие животные. В₁-авитаминоз получен экспериментально на животных, которых переводили на диету, лишенную витамина В₁. При возникновении бери-бери у голубей вначале появляется слабость ног, атактическая походка, затем полная неспособность стоять, паралич ног и крыльев, сведение шеи с запрокидыванием головы назад или на грудь; при наличии контрактур шеи часто появляются судороги. Полиневриту нередко предшествует рвота. У молодых крысят на В₁-авитаминозной диете наблюдается падение веса и остановка роста уже на 15—20-й день (В. Н. Букин).

У человека основным признаком бери-бери является полиневрит, сопровождающийся болевыми ощущениями вдоль нервных стволов, сначала с понижением, а затем и потерей кожной чувствительности, особенно выраженной на конечностях. В начале заболевания больные жалуются на плохой аппетит, быструю утомляемость, боль в ногах, сердцебиение, головокружение, чувство жжения в различных частях тела, расстройство пищеварения (ощущение тяжести и боли в подложечной области, тошнота, рвота, запор). Далее при «сухой» форме заболевания прогрессирует истощение, потеря чувствительности, развиваются нарушения в функциях конечностей, затрудняется движение, ходьба, затем наступают параличи отдельных мышц или группы мышц.

Наблюдаются расстройства деятельности сердечно-сосудистой системы в виде учащения и неустойчивости пульса, расширения границы сердца, главным образом вправо, снижения артериального давления; иногда появляется систолический шум.

Со стороны органов пищеварения прогрессируют нарушения секреторной и моторной функций желудка, атония

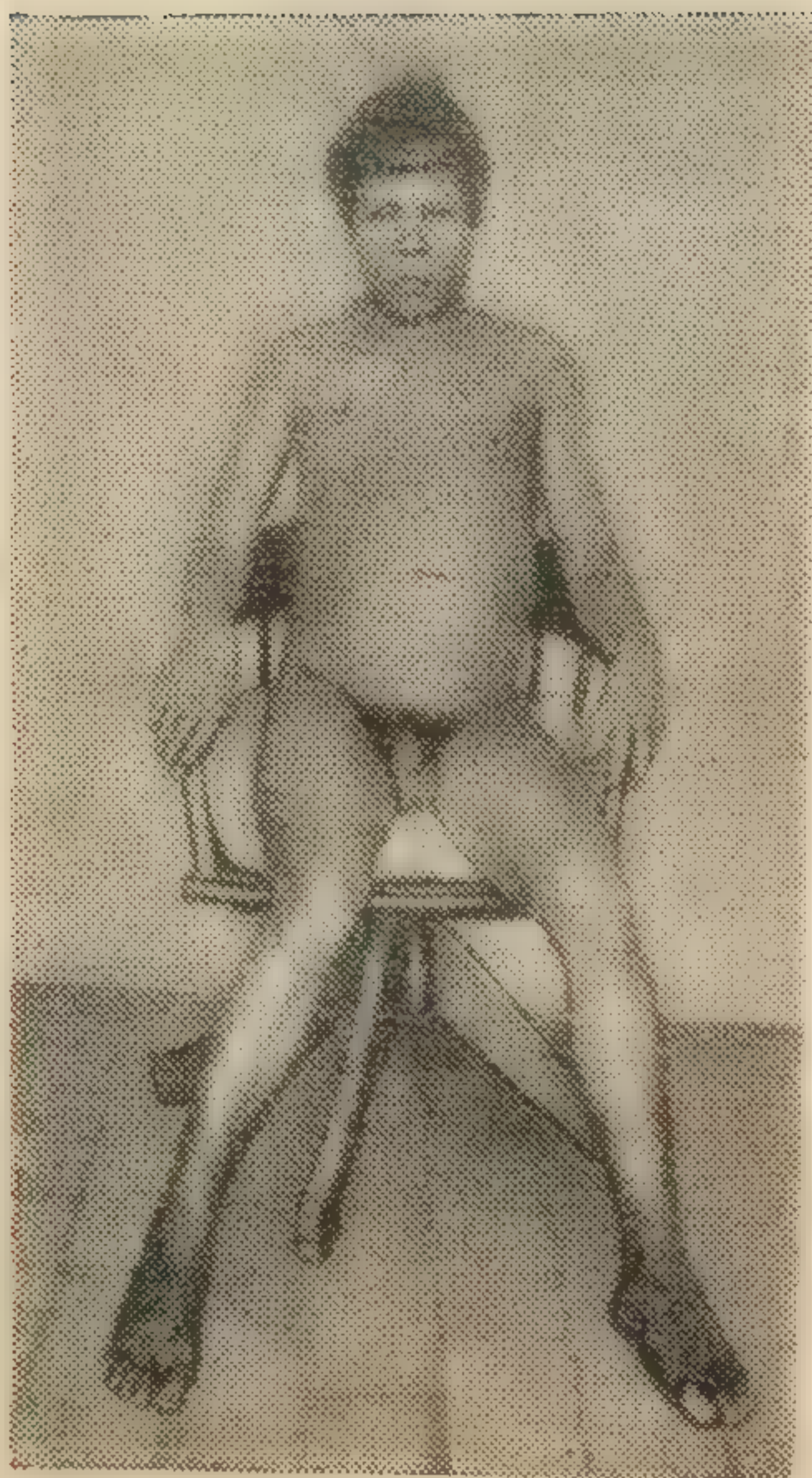


Рис. 1. Больной бери-бери, отечная форма (по Bicknell и Prescott).

кишечника и другие расстройства. Больной теряет аппетит.

У некоторых больных развивается «отечная» форма бери-бери в результате нарушения водно-солевого обмена (развитие отеков тканей, кожи, мышц или транссудата в полостях). Появляются выраженные расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания (одышка, сердцебиение при движении, тахикардия, боль в области сердца). Сердце расширено влево и вправо, печень увеличена, пульс слабый, иногда нитевидный (рис. 1).

Заболевание длится месяцы, а иногда и годы. Известны случаи развития острой сердечной недостаточности со смертельным исходом, так называемая острая сердечная форма заболевания.

Болезнь бери-бери наблюдалась в странах Восточной Азии, где население питается преимущественно полированным рисом и вследствие этого испытывает недостаток в витамине B_1 , так как витамин B_1 содержится в основном в оболочке риса.

В Советском Союзе бери-бери не встречается: ржаной и пшеничный хлеб (особенно из муки грубого помола), крупы (гречневая, овсяная, ячневая), картофель, мясные продукты содержат витамин B_1 , а эти продукты потребляются в достаточном количестве.

Лечение больного бери-бери предусматривает строгий постельный режим, особенно при поражении сердца, наличии отеков или при выраженных явлениях полиневрита.

Специфическим средством лечения бери-бери является витамин B_1 . Так называемый чистый B_1 -авитаминоз встречается сравнительно редко, так как при недостатке в пище тиамин обычно отмечается недостаток и других

витаминов группы В (B_2 , B_6 , РР), поскольку эти витамины часто сопутствуют друг другу в пищевых продуктах. Поэтому лучший терапевтический эффект достигается введением ряда витаминов группы В.

Витамин B_1 вводят больному бери-бери перорально или, лучше, парентерально, подкожно, внутримышечно или внутривенно в дозах 20—50 мг, иногда 100 мг в сутки, в зависимости от тяжести заболевания, до наступления значительного улучшения состояния больного. В дальнейшем доза может быть снижена до 10 или 20 мг в сутки; эта доза должна применяться в течение продолжительного срока, зачастую 2—3 месяца. Никотиновую кислоту назначают по 25—50 мг в сутки, рибофлавин — по 10—20 мг и пиридоксин — по 20—50 мг в сутки. Витамин С дается в дозе 100—200 мг, витамин А — 3 мг в сутки. При изменениях со стороны желудочно-кишечного тракта витамины следует вводить парентерально. Дозировки и способ введения устанавливаются каждому больному в зависимости от формы, тяжести заболевания, состояния больного.

Лечебный эффект от применения витамина B_1 большей частью наступает быстро; уже через 24 часа уменьшаются боль и ощущение онемения, покалывания, постепенно проходит резкая слабость.

При отсутствии препарата витамина B_1 можно применять сухие дрожжи: пивные, содержащие 5 мг% витамина B_1 , или пекарские (2 мг% витамина B_1), а также пшеничные зародыши (2 мг% витамина B_1) или рисовые отруби. Однако применение этих продуктов значительно менее эффективно, чем препаратов витамина B_1 .

После выздоровления следует составить пищевой рацион с таким расчетом, чтобы он включал в достаточном количестве витамин B_1 . Пища больного бери-бери должна быть высококалорийной и содержать повышенное количество белка.

B_1 -ГИПОВИТАМИНОЗ

Гиповитаминоз B_1 у человека вызывает различные функциональные нарушения со стороны нервной и других систем организма. Возникают плохой аппетит, похудание, потливость, слабость, чувство жжения в подложечной области, тошнота, часто запор, иногда боль в жи-

воте, судороги в икроножных мышцах. Наблюдаются парестезии, ощущение ползания мурашек по коже, нерезкие болевые ощущения в области периферических нервов, плохой сон, иногда сонливость, головная боль, повышенная раздражительность, беспокойство, мнительность, нередко угнетенное состояние; такие больные легко плачут, рассеянны и предъявляют много жалоб невротического характера.

Однако указанная клиническая картина может наблюдаться не только при В₁-гиповитаминозе, но и при других состояниях (например, при астеническом состоянии, истощении нервной системы, интоксикациях).

Для диагноза В₁-гиповитаминоза имеет значение подробно собранный анамнез и учет настоящего состояния больного. Необходимо выяснить, имело ли место недостаточное содержание витамина В₁ в пищевом рационе, преимущественно углеводистое питание, понижение всасывания витамина В₁ вследствие заболевания кишечника и нарушения его двигательных и секреторных функций.

Необходимо помнить, что некоторые физиологические состояния и интоксикации, повышающие потребность в витамине В₁ (беременность, кормление, алкоголизм, тиреотоксикоз и др.), способствуют развитию В₁-гиповитаминоза. В₁-витаминная недостаточность может возникнуть в результате сочетания нескольких из перечисленных факторов.

Описанные выше клинические данные, сопоставленные с лабораторными исследованиями (анализы крови и мочи на витамин В₁, пировиноградную кислоту), позволяют сделать вывод о наличии или отсутствии В₁-гиповитаминоза. Установление В₁-гиповитаминоза является прямым показанием к применению этого витамина. Назначается витамин В₁ парентерально по 20—30 мг в сутки в течение 15—20 дней, иногда до 1—2 месяцев (с перерывами). Успешность В₁-витаминотерапии в известной степени подтверждает правильность диагноза.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Витамин В₁ широко применяется при различных заболеваниях. Имеется ряд показаний к применению витамина В₁. Эти показания исходят из двух предпосылок: ликвидации состояния В₁-витаминной недостаточности и

использования этого витамина в качестве фармакодинамического средства с учетом его физиологических свойств.

При заболеваниях нервной системы. Физиологические свойства витамина В₁, его значение для деятельности центральной нервной системы, участие в трофической функции нервной системы, связь с медиаторами явились основанием для лечебного применения этого витамина при ряде заболеваний нервной системы.

Витамин В₁ широко применяется при различных невритах и полиневритах, в том числе и при полиневритах, не связанных с В₁-витаминной недостаточностью (например, инфекционных, обменных и др.). Эффективность лечения тиаминотерапией в этих случаях ниже, а иногда совсем отсутствует (например, при постдифтерийном полиневрите). При полиневритах витамин В₁ назначают до 50 мг в сутки парентерально в течение 2—3 недель.

Применение витамина В₁ показано при астенических состояниях, сопровождающихся депрессией, быстрой утомляемостью, состоянием тоски, тревоги, беспокойства.

Седативное действие витамина В₁ позволяет применять его при различных заболеваниях, сопровождающихся болью. Так, витамин В₁ применяют при ишиасе, периферических невралгиях, невралгии тройничного нерва, фантомной боли после ампутации, острой боли при прогрессирующем параличе, разных полиневритах алиментарного происхождения и при алкогольном полиневрите. Причиной алкогольного полиневрита иногда является В₁-витаминная недостаточность, развивающаяся у алкоголиков на почве алкогольной интоксикации.

Имеются отдельные сообщения о положительном эффекте применения витамина В₁ с аденозинтрифосфорной кислотой при рассеянном склерозе, мышечных дистрофиях нервной этиологии и некоторых других заболеваниях нервной системы. Однако данные эти недостаточно убедительны и необходимо дальнейшее изучение вопроса.

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Имеющиеся литературные данные о применении витамина В₁ при хронической недостаточности кровообращения, гипертонической болезни разноречивы. Наблюдаемое у многих больных с сердечно-сосудистой декомпенсацией повышенное содержание пирувиноградной кислоты в крови, по-видимому, связано чаще с нару-

шением углеводного обмена в результате расстройства кровообращения, чем с явлениями В₁-витаминной недостаточности: поэтому применение в этих случаях витамина В₁ необоснованно (Н. С. Белоногова-Ланг, И. В. Садкин, А. А. Нечаев).

И. И. Крыжановская установила пониженную экскрецию с мочой тиамин (также после нагрузки витамином В₁) и повышенное содержание пировиноградной кислоты в крови и моче. Автор выявил также пониженное содержание тиамин и кокарбоксилазы в сердце, печени, почках и мозгу больных, умерших при явлениях недостаточности кровообращения. Эти же показатели у здоровых лиц, умерших от случайных причин (главным образом травма), оказались значительно выше. Автор считает обоснованным введение витамина В₁ больным с хронической недостаточностью кровообращения.

Б. А. Овчинников установил у многих больных, страдающих нарушением коронарного кровообращения и гипертонической болезнью, изменения углеводного обмена (по данным гипергликемических кривых). Отмечена пониженная уринарная экскреция тиамин и высокий уровень его в крови. После введения витамина В₁ показатели эти нормализовались.

По данным Р. Г. Межебовского и О. А. Гусевой, при отсутствии эффекта от применения сердечных глюкозидов у больных с сердечной недостаточностью введение витамина В₁ способствовало восстановлению действия этих сердечных препаратов в тех случаях, когда у больных имелся В₁-гиповитаминоз. При отсутствии гиповитаминоза введение витамина В₁ было неэффективно. Авторы приходят к выводу, что витамин В₁ можно назначать больным с сердечной недостаточностью в тех случаях, когда имеется рефрактерность к сердечным глюкозидам и при наличии сопутствующего гиповитаминоза. Приведенные данные являются основанием для включения витамина В₁ в комплексную терапию больным с хронической недостаточностью кровообращения (С. М. Рысс).

Целесообразность применения витамина В₁ при гипертонической болезни остается неясной. Назначение тиамин при гипертонической болезни возможно при условии учета индивидуальной реакции каждого больного (на основании предварительных испытаний) на вве-

дение тиамина (учет самочувствия больного, артериального давления и других симптомов болезни).

Положительный эффект получен при лечении витамином B_1 (в больших дозах) больных облитерирующим эндартериитом.

При заболеваниях органов пищеварения. Влияние витамина B_1 на секреторную и моторную функции желудка, а также на болевой синдром позволило использовать этот витамин при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Витамин B_1 в большинстве случаев снижает желудочную секрецию при язвенной болезни; кислотность желудочного сока снижает незначительно. Витамин B_1 способствует улучшению двигательной функции желудка, уменьшает болевой синдром. При B_1 -витаминотерапии язвенной болезни через 3—5 дней после начала лечения в большинстве случаев исчезает боль, значительно уменьшаются боли при перкуссии и пальпации живота, снижается симптом мышечной защиты. Через 6—8 дней лечения значительно уменьшаются диспепсические явления, прекращается рвота, уменьшается изжога, отрыжка, улучшается аппетит (в тех случаях, когда он был понижен); рентгенологически по окончании лечения устанавливается улучшение двигательной функции желудка, в некоторых случаях уменьшение или исчезновение спазма привратника и симптома ниши. С. М. Рысс рекомендует при язвенной болезни назначать витамин B_1 по 20 мг внутримышечно 2 раза в сутки; кроме того, перорально по 10 мг вводить 2—3 раза в сутки. Применение витамина B_1 в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки важно и потому, что диета, назначаемая при этой болезни иногда на длительный срок, содержит мало тиамина. Нервно-психическая возбудимость больных повышает потребность в этом витамине, в результате создаются благоприятные условия для развития B_1 -гиповитаминоза. Эти соображения находят подтверждение в данных многих исследований, установивших значительное снижение выделения витамина B_1 с мочой у больных язвенной болезнью (С. М. Рысс, А. В. Мельников и др.).

Применение витамина B_1 обосновано и при хронических гастритах, сопровождающихся двигательными и секреторными нарушениями со стороны желудка.

В хирургической практике. Витамин В₁ назначается больным в предоперационном и послеоперационном периодах, так как оперативное вмешательство (нервно-психическое напряжение оперируемого, наркоз, повреждение тканей, послеоперационное течение) ведет к повышенному расходу витамина В₁. Применяют витамин В₁ в комплексе с другими мероприятиями при шоке, развившемся на почве ранения, кровотечения, ожога.

При болезнях эндокринной системы и обмена веществ. При этих заболеваниях применение витамина В₁ показано при тиреотоксикозах, хотя нет достаточных доказательств, что этот витамин оказывает какое-либо специфическое действие на функцию щитовидной железы. Однако при тиреотоксикозах имеет место усиление процессов диссимиляции (распада) органических веществ; витамин В₁, ускоряя процесс ассимиляции в организме, способствует восстановлению израсходованных веществ. Витамин В₁ применяют для лечения сердечной недостаточности у больных базедовой болезнью. Таким образом, витамин В₁ целесообразно применять в комплексной терапии при базедовой болезни в качестве неспецифического средства, нормализующего обменные процессы в организме больного.

Хотя применение витамина В₁ при сахарном диабете не дает специфического эффекта в отношении снижения глюкозурии, однако его назначение одновременно с инсулином улучшает самочувствие больных и быстрее восстанавливается работоспособность. Лучшие результаты при диабете достигаются от применения нескольких витаминов группы В (В₁, В₂, РР).

Витамин В₁ можно рекомендовать при остром приступе подагры (боль в суставах, припухлость и покраснение кожи). Введение в этих случаях парентерально витамина В₁ в больших дозах способствует более быстрой ликвидации симптомов заболевания.

При глазных болезнях. Витамин В₁ может быть использован для лечения атрофии зрительного нерва. Наиболее благоприятные результаты были получены при лечении атрофии зрительного нерва, наступившей после энцефалита и других инфекционных заболеваний. Положительный эффект наблюдается независимо от наличия или отсутствия В₁-витаминной недостаточности и должен расцениваться как результат фармакодинами-

ческого действия этого витамина. Терапия проводится путем внутривенных инъекций витамина В₁ по 50 мг ежедневно или через день; всего 10—20 инъекций на курс лечения. При нарастании терапевтического эффекта курс лечения может быть продлен до 25—30 инъекций. Повторный курс назначают через 2—3 месяца.

В акушерской практике. Витамин В₁ применяют в массивных дозах для сокращения длительности родов (у первородящих или при затяжных родах у повторнородящих) и для ослабления болевого синдрома.

Рекомендуют применять тиамин в сочетании с питуитрином при слабых родовых схватках, а также беременным при предродовой подготовке. Имеются сообщения о положительном эффекте в результате применения витамина В₁ при рвоте беременных.

При кожных болезнях. В дерматологии витамин В₁ применяют при опоясывающем лишае (при наличии невралгических болей) внутривенно или внутримышечно по 20—30 мг в сутки или по 0,02 мг внутрь 3 раза в сутки, а также при псориазе и фурункулезе. Витамин В₁ при указанных заболеваниях применяют в комплексной терапии, однако эффективность, связанная непосредственно с лечением этим витамином, по-видимому, невысока.

В стоматологии. Применение витамина В₁ целесообразно у больных с афтозным стоматитом. Отмечен положительный терапевтический эффект при парентеральном введении витамина В₁.

Лечебные дозы и препараты витамина В₁

При приеме перорально для взрослых: разовая доза до 10 мг, суточная доза до 50 мг; для детей: разовая доза до 5—10 мг в зависимости от возраста, суточная доза до 30 мг.

Для парентерального введения: для взрослых до 50 мг, для детей до 10 мг в течение суток (в одной или в двух инъекциях).

При наличии специальных показаний (полиневриты, бери-бери и др.) эти дозы могут быть по назначению врача несколько повышены.

Не рекомендуется вводить парентерально в первой инъекции максимальную дозу витамина В₁, а следует на-

чинать с меньших доз и постепенно их повышать, если введение предыдущих доз не вызвало отрицательной реакции.

Если имеются показания к одновременному назначению витаминов B_1 и B_{12} , то не рекомендуется вводить в одном шприце оба витамина. В литературе имеются сведения о случаях отрицательной реакции на такое введение. Оба препарата витаминов следует вводить раздельно (Лесоq).

Витамин B_1 выпускается в виде порошка (тиамин-бромид и тиамин-хлорид), таблеток, драже, ампульных препаратов; B_1 выпускается также в драже в комбинации с витамином С и в драже в комбинации с витаминами А, B_2 и С; в таблетках в комбинации с витамином B_2 и РР.

Таблетки тиамин-хлорид-гидрохлорида содержат 2, 5 и 10 мг витамина B_1 .

Драже весом 0,25 г содержит 2 мг витамина B_1 .

Драже с витаминами С и B_1 весом 0,25 г содержит 1 мг витамина B_1 , 25 мг витамина С.

Ампульные препараты с витамином B_1 выпускаются по 1 мл с концентрацией тиамин-бромида 3% (для детей) и 6% или тиамин-хлорида 2,5% (для детей) и 5%. Ампулы по 10 мл витамина B_1 с глюкозой содержат глюкозы 40% и витамина B_1 0,5% или 0,2%. Ампулы с витаминами С и B_1 по 1 мл содержат витамина B_1 0,5% и витамина С 10%.

Выпускаются ампулы по 10 мл с витаминами С, B_1 и глюкозой, содержащие витамина B_1 0,2%, витамина С 5% и глюкозы 40%. Применяют ампульные препараты витамина B_1 внутримышечно, подкожно и внутривенно. Препарат кокарбоксилаза (пирофосфорный эфир тиаминa) является готовой формой кофермента, который образуется в организме из тиаминa в процессе его превращений.

В настоящее время выпускают препараты кокарбоксилазы в запаянных ампулах и герметически закрытых флаконах, содержащих по 0,05—0,1 (50—100 мг) стерильного порошка препарата с приложением ампулы с растворителем (1 мл 0,5% раствора новокаина или 0,9% раствора хлорида натрия). Раствор готовят непосредственно перед применением. Вводят кокарбоксилазу внутримышечно.

Витамин B_2 (рибофлавин)

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Химически чистый препарат витамина B_2 представляет собой кристаллический порошок оранжево-желтой окраски, со слабым запахом и слегка горьковатым вкусом. Витамин B_2 представляет собой производное изоаллоксазина, связанного с сахарным спиртом — d-рибитолом. Витамин B_2 получил название рибофлавина. Химическая формула его $C_{17}H_{20}N_4O_6$; витамин B_2 растворяется в воде в пропорции примерно 1 : 800. Он практически не растворим в жирах, алкоголе 95°, эфире, хлороформе, бензине. Растворы рибофлавина имеют вид зеленовато-желтой жидкости и в ультрафиолетовых лучах обладают яркой желто-зеленой флуоресценцией. Под влиянием длительного ультрафиолетового облучения рибофлавин превращается в соединения, не имеющие биологической активности. Рибофлавин должен храниться в защищенном от света месте. Витамин B_2 разрушается в щелочных растворах, особенно при нагревании, но устойчив в водных кислых растворах.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Участие в процессах обмена. Витамин B_2 необходим для процесса роста. При отсутствии его в пище наблюдается остановка в росте. Молодые крысы, находящиеся на диете, содержащей витамины А, D, B_1 и дрожжевую вытяжку, освобожденную от флавинов, перестают расти. Если к этой диете добавить чистый флавин, то рост крыс возобновляется.

В организме рибофлавин находится в свободном состоянии и главным образом в виде соединений: фла-

винмононуклеотида (флуоресцирующего так же, как свободный рибофлавин), флавинадениндинуклеотида (слабо флуоресцирующего) и лейкофлавина (нефлуоресцирующего).

Витамин B_2 входит в состав простетических групп многих ферментов (или коферментов), называемых флавиновыми, которые принимают участие в окислительно-восстановительных процессах, протекающих в тканях организма.

В энзимах простетической группой может быть или флавиномононуклеотид или флавинадениндинуклеотид.

Белковый компонент фермента может сочетаться с различными производными рибофлавина, которые, соединяясь с различными белками, образуют ферменты. В настоящее время известен ряд таких ферментов: аминокислотные оксидазы, диафоразы, ксантиноксидазы, цитохромредуктазы, холинноксидазы и др. Эти энзимы катализируют окисление двух водородов какого-либо субстрата молекулярным кислородом или цитохромной системой.

Рибофлавин участвует вместе с другими витаминами группы В в большом числе энзиматических реакций. Недостаток витамина B_2 приводит к понижению процессов обмена веществ.

Витамин B_2 участвует в обмене углеводов. Большая часть донаторов водорода является промежуточными продуктами расщепления сахара, окисляемыми при участии флавиновых ферментов. В частности, рибофлавин входит наряду с витаминами B_1 и РР в состав ферментов, окисляющих молочную кислоту до пировиноградной, а последнюю — до воды и углекислоты. Недостаток витамина B_2 в организме нарушает нормальное течение этих реакций, имеющих жизненно важное значение.

При повышенном содержании углеводов в пище возрастает потребность в витамине B_2 ; если эта потребность не восполняется, то могут развиваться явления гипорибофлавиноза.

Витамин B_2 в виде фосфорного соединения входит в состав фермента оксидазы аминокислот, играющего важную роль в процессе окислительного дезаминирования многих аминокислот (лейцин, валин, метионин, тирозин, триптофан, фенилаланин, цистин, гистидин и др.). Отчетливо показана связь между обменом рибофлавина

и метионином. Включая метионин в малобелковую диету, можно затормозить вызываемое белковой недостаточностью усиленное выделение рибофлавина из организма (С. Г. Аптекарь).

При недостаточном поступлении в организм витамина B_2 усвоение белков ухудшается и заметно улучшается после введения этого витамина в физиологических дозах. С другой стороны, для нормального усвоения рибофлавина необходимо, чтобы в пищевом рационе человека содержалось достаточное количество белка; при пониженном содержании белка усвоение рибофлавина резко падает. При недостаточном содержании в пищевом рационе белка введение рибофлавина в количествах, соответствующих физиологическим потребностям организма, не предупреждает развития гипорибофлавиноза и далее арибофлавиноза (В. В. Ефремов).

Витамин B_2 способствует усвоению и синтезу жиров в организме. Высокое содержание жира в рационе питания повышает потребность в рибофлавине. В эксперименте было установлено, что рост молодых крысят задерживается, если в диете с низким содержанием рибофлавина увеличить количество жиров. Введение рибофлавина в такую диету восстанавливает рост крысят.

Влияние на нервную систему. При помощи адекватной оптической хронаксии в клинических наблюдениях было выявлено, что витамин B_2 понижает возбудимость высших нервных центров независимо от показателей, полученных до приема витамина (О. П. Куфарева). Однократный прием витамина B_2 в дозе 10 мг вызывает нестойкое понижение возбудимости; при систематическом введении препарата наблюдается длительное и значительное снижение возбудимости центральной нервной системы. При прекращении введения рибофлавина состояние нервной возбудимости возвращается к исходному.

При рибофлавиновой недостаточности в эксперименте обнаружены функциональные и морфологические изменения в центральной нервной системе, а также в вегетативной. Эти экспериментальные данные и клинические наблюдения подтверждают значение рибофлавина для нормальной деятельности центральной нервной системы. Вместе с тем О. П. Куфарева показала, что длительное введение рибофлавина в дозах, превышающих физиоло-

гическую потребность организма, может оказать неблагоприятное действие на нервную систему.

Влияние на органы кроветворения. В эксперименте было показано, что при отсутствии рибофлавина в пище у собак развивалась гипохромная анемия. После введения рибофлавина содержание в крови гемоглобина и количество эритроцитов возрастали (Gyorgy). Изучение влияния рибофлавина на кроветворение проводилось на анемизированных животных (морские свинки и белые крысы). С. И. Яковлев установил, что введение рибофлавина вело к более быстрому восстановлению количества эритроцитов у морских свинок и белых крыс, чем у животных, не получавших этого витамина. Более быстрое восстановление гемоглобина под влиянием рибофлавина наблюдалось только у анемизированных белых крыс. Автор полагает, что это различие вызвано неодинаковой диетой морских свинок и белых крыс.

Наблюдения, проведенные на больных, не позволяют еще прийти к выводу о положительном влиянии витамина B_2 на функцию органов кроветворения.

Влияние на органы пищеварения. Витамин B_2 способствует некоторому повышению содержания свободной соляной кислоты в желудочном соке при исходном пониженном ее содержании (Lehmann).

Фосфорилированный рибофлавин содержится в значительном количестве в печени и поступает вместе с желчью в двенадцатиперстную кишку и кишечник.

Наблюдения, проведенные Т. Н. Забелиной, позволяют предположить, что рибофлавин улучшает желчевыделительную способность печени.

Влияние на зрение. Рибофлавин содержится в сетчатке и, как полагают, играет известную роль в обеспечении светочувствительной реакции глаза. Рибофлавин участвует в обмене, происходящем в роговице, а возможно и хрусталике. Наблюдается улучшение темновой адаптации после применения рибофлавина вместе с витамином А у лиц с пониженной темновой адаптацией.

Всасывание и обмен

Рибофлавин лучше абсорбируется при наличии соляной кислоты в желудочном соке; он всасывается в тонком кишечнике и в процессе всасывания фосфорилирует-

ся. Всасывание рибофлавина, химически связанного с белком, происходит после освобождения его от белка в процессе фосфорилирования.

Процесс фосфорилирования рибофлавина протекает также в печени, почках и, возможно, в других органах. Только после фосфорилирования рибофлавин приобретает витаминную активность.

Всосавшийся рибофлавин поступает в печень, почки, сердце и другие органы. По данным В. В. Ефремова, рибофлавин в печени содержится в количестве от 17 до 23 γ (на 1 кг веса печени), по данным С. Е. Каплан, — от 6 до 24 γ .

Содержание рибофлавина в плазме крови человека составляет 3,2 $\gamma\%$; в эритроцитах — 22,4 $\gamma\%$ и в лейкоцитах — 252 $\gamma\%$. Содержание рибофлавина в цельной крови колеблется от 35 до 45 $\gamma\%$. По данным Лесоq, количество рибофлавина в крови у здорового человека составляет около 50 $\gamma\%$. Содержание рибофлавина в крови понижается только при резком его недостатке в пище и развившемся В₂-авитаминозе и поэтому не может служить показателем ранней стадии В₂-витаминной недостаточности.

Содержание витамина В₂ в моче подвержено значительным колебаниям, так как зависит не только от содержания его в пище, но и от других причин. Так, выделение рибофлавина с суточной мочой у здоровых людей колебалось от следов до 1047,6 γ , а в утренней моче — от следов до 348,4 γ (Е. В. Богданова). Устанавливать по результатам этих исследований какие-либо средние данные, естественно, затруднительно. Лесоq считает, что за сутки у здорового человека при рациональном питании выделяется с мочой от 300 до 800 γ рибофлавина.

Ряд исследований устанавливает в качестве показателя обмена витамина В₂ содержание его в утренней порции мочи, взятой натощак через час после отдачи ночной порции мочи (подробнее об этом методе см. стр. 234). По данным М. И. Корытко, имеются сезонные колебания в выделении рибофлавина с мочой. Так, в 1 мл мочи, взятой у человека утром натощак, содержание рибофлавина колеблется от 0,2 γ в зимний сезон до 0,8 γ в летнее время.

Е. И. Масленникова и С. А. Косенко считают, что здоровые дети от 3 до 7 лет и взрослые выделяют за

сутки от 0,3 до 1 мг, а утром натошак от 10 до 35 μ рибофлавина за час. Авторы указывают, что выделение витамина В₂ с мочой в значительной мере зависит от содержания белка в пищевом рационе, поэтому исследования необходимо проводить при питании, содержащем достаточное количество белка (физиологическую норму).

Для выяснения закономерностей выделения витамина В₂ с мочой применялся метод нагрузки. Количество витамина, выделяемого с мочой после нагрузки, т. е. введения витамина испытуемому (перорально или парентерально), могло бы служить известным ориентиром в определении степени обогащения организма данным витамином. Предполагают, что чем меньше выделяется витамина с мочой, чем больше его задерживается в организме, тем значительнее была недостаточность организма в данном витамине.

При использовании данного метода в отношении некоторых витаминов группы В и, в частности рибофлавина, получаемые результаты оказались противоречивыми. По данным В. А. Бондаренко, введение здоровым лицам 10 мг витамина В₂ приводило к выделению с суточной мочой до 1 мг витамина. Spies с соавторами при введении рибофлавина из расчета 0,2—0,4 мг на 1 кг веса (при среднем весе 65 кг это составит 13—26 мг витамина) не выявил какой-либо закономерности между количеством введенного витамина и количеством выделенного с мочой (цит. по С. М. Рыссу).

Разные данные, полученные авторами, по-видимому, объясняются различными условиями проведения опыта. По наблюдениям Najjar и Holt, после внутривенного введения натошак 1 мг рибофлавина наибольшее количество витамина выделялось с мочой за первые полчаса; наблюдения проводили в течение 4 часов, мочу исследовали каждые полчаса. Авторы установили, что у здоровых людей за это время задерживается от 32 до 72% введенного количества рибофлавина; при В₂-витаминной недостаточности выделение его с мочой уменьшается, а «задержка» витамина в организме повышается до 81—93% в течение 4 часов. Мы ставим термин задержка в кавычки, так как исследование проводилось только на протяжении 4 часов и остается неизвестным, как происходило дальнейшее выведение витамина с мочой. С. М. Рысс полагает, что вопрос о методе выявления

степени рибофлавиновой недостаточности в организме нельзя считать разрешенным и рекомендует при дальнейшем изучении вопроса пользоваться однократной нагрузкой в 1—2 мг рибофлавина (перорально или внутривенно) и определением его в моче и в течение 3—4 часов после нагрузки. Подобные нагрузки можно проводить с перерывом в 3—5 дней несколько раз. Автор полагает, что длительная многодневная нагрузка непригодна для изучения обмена этого витамина ввиду быстрого обмена рибофлавина в организме.

Выделение рибофлавина с калом незначительно. Сравнительно невелики и выделения с потом в обычных условиях (от 5 до 120 γ в 1 л пота); поэтому потери витамина с потом должны учитываться главным образом при повышенном потоотделении в условиях жаркого климата, горячих цехов, у лихорадящих больных (С. М. Рысс).

На основании изложенного можно прийти к выводу, что содержание витамина В₂ в крови и моче, как при нагрузке, так и без нее, не является достоверным показателем обмена этого витамина в организме, и вопрос подлежит дальнейшему изучению. Несмотря на некоторую условность получаемых результатов, все же определение рибофлавина в крови и моче (в том числе с нагрузкой) в настоящее время используется для изучения В₂-витаминного обмена при различных состояниях и заболеваниях организма.

Потребность в витамине В₂ и содержание его в пищевых продуктах

Потребность взрослого человека в витамине В₂ составляет от 2,5 до 3,5 мг в сутки и от 1 до 3 мг для детей. Большей частью эта потребность удовлетворяется за счет пищи. Особенно важно систематическое потребление этого витамина женщинами при беременности и кормлении, детьми и подростками, лицами, выполняющими тяжелую физическую работу. Имеются данные, что при нерегулярном потреблении витамина В₂ (как и некоторых других витаминов) потребность в нем повышается, поэтому витамин В₂ необходимо вводить с пищей ежедневно. Если содержание витамина В₂ в рационе питания недостаточно или имеются данные о развитии

явлений его недостаточности, то необходимо применять препараты рибофлавина.

Кишечные бактерии синтезируют витамин В₂, однако не установлено, насколько синтезированный рибофлавин может всасываться в толстом кишечнике человека; поэтому при оценке количества получаемого витамина В₂ надо учитывать только содержание его в пище и в препаратах, если они применялись.

Витамин В₂ содержится главным образом в мясных, отчасти в молочных, а также в некоторых растительных продуктах. Особенно много его в пекарских и пивных дрожжах и во внутренних органах животных (табл. 3).

Таблица 3

Содержание витамина В₂ в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание витамина В ₂ в мг на 100 г продукта	Пищевые продукты	Содержание витамина В ₂ в мг на 100 г продукта
Арахис	0,50	Мясо тощее баранье	0,25
Горошек зеленый	0,15	» » говяжье	0,20
Грибы	0,30	» » свиное	0,20
Дрожжи пекарские сухие	6,00	Ветчина	0,25
Дрожжи пивные сухие	4,00	Печень бычья	2,00
Молоко цельное . . .	0,15	» телячья	3,50
Мука пшеничная 2-го сорта	0,20	Сердце крупного рогатого скота	0,8
Мука ржаная обойная	0,20	Мозг крупного рогатого скота	0,3
Хлеб ржаной из обойной муки	0,18	Почки крупного рогатого скота	2,5
		Соя (бобы)	0,50
		Сыр	0,40
		Чечевица	0,30
		Кукуруза (зерно)	0,17
		Шпинат	0,20
		Яйцо	0,35

ТОКСИЧНОСТЬ

Рибофлавин малотоксичен и хорошо переносится здоровыми и больными людьми при приеме внутрь и при парентеральном введении в обычно назначаемых дозировках.

В₂-АВИТАМИНОЗ

У крыс, мышей и цыплят на диете, лишенной витамина В₂, через 2—3 недели наступает остановка роста. Данный симптом является важным и надежным показателем недостаточности этого витамина. Хотя задержка роста характерна в той или иной степени для недостатка каждого из витаминов, однако функции роста витамина В₂ (как и витамина А) выражены наиболее ярко. У крыс, посаженных на диету без витамина В₂, развивается неспецифический дерматит, проявляющийся в изменении (потеря блеска, выцветание) и выпадении волос, образовании чешуек на коже. Неспецифический дерматит, возможно, связан с одновременным недостатком биотина. При В₂-авитаминозе у крыс наблюдается дегенерация миелиновой оболочки нервов, кератит, понижается способность животных к размножению; крысы перестают прибавлять в весе.

У собак недостаточность рибофлавина вызывает брадикардию, сердечную аритмию, желтую окраску печени, патологические изменения со стороны центральной нервной системы. У собак наблюдались шатающаяся походка, парез задних конечностей, адинамия, далее наступали коллапс, глубокая кома и смерть (В. В. Ефремов).

В₂-витаминная недостаточность у человека проявляется в виде воспаления слизистой оболочки рта, начинающегося у угла рта и переходящего на кожу; слизистая оболочка губ бледнеет, начинает мокнуть, эпителий мацерируется, а затем слущивается. Далее постепенно появляются трещины, которые покрываются корочкой; после того как корочки отпадают, образуются язвочки, так называемые заеды. Трещины могут покрывать всю поверхность губ (хейлоз, ангулярный стоматит). При арибофлавинозе развивается глоссит, язык вначале приобретает зернистый вид вследствие увеличения грибовидных сосочков, по краям его видны отпечатки зубов. В результате развивающейся атрофии сосочков поверхность языка становится ярко-красной, гладкой. Больные жалуются на ощущение жжения языка и усиленное слюноотделение.

Наблюдается своеобразный дерматит на носогубных складках, крыльях носа, веках, коже лица (покраснение



Рис. 2. Больной арибофлавинозом.
 ■ — до лечения; б — после лечения рибофлавином (по Bicknell и Prescott).

кожи, расширение сосудов). Отмечены похудание, слабость, потеря аппетита, головная боль, понижение работоспособности, особенно способности к умственному труду (рис. 2).

При арибофлавинозе наблюдаются также изменения со стороны глаз. Вначале отмечается быстрая утомляемость зрения, светобоязнь, слезотечение, ощущение жжения; затем развивается кератит, отмечается усиленная васкуляризация и помутнение роговой оболочки, часто развивается конъюнктивит, ретробульбарный неврит.

По наблюдениям Б. С. Голынской, обследовавшей 71 больного с гипорибофлавинозом и установившей у них понижение световой и цветовой чувствительности глаз, введение больным рибофлавина вело к восстановлению чувствительности органа зрения.

Лечение B_2 -авитаминоза заключается в применении препарата этого витамина перорально или парентерально по 10 мг 3—5 раз в сутки. Одновременно больному должна быть обеспечена полноценная диета с оптимальным содержанием белков, жиров и углеводов. Если к указанным выше явлениям со стороны слизистой

оболочки рта присоединяется инфекция, то одновременно применяется соответствующее местное лечение (мази, полоскания, примочки, антибиотики).

Однако сравнительно редко арибофлавиноз возникает в качестве самостоятельного заболевания. Чаше арибофлавиноз проявляется наряду с другими симптомами расстройства обмена веществ на почве качественно недостаточного питания и сопровождается признаками недостаточности других витаминов группы В. В этом случае лечебное применение витамина В₂ должно сочетаться с одновременным введением и других витаминов группы В. Вместе с тем гипорибофлавиноз встречается чаще, чем другие гиповитаминозы. Начальные, нерезко выраженные симптомы развивающегося арибофлавиноза расцениваются как гиповитаминоз В₂. Для подкрепления этого диагноза показано исследование крови и мочи на витамин В₂.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Витамин В₂ используется в лечебных целях при ряде заболеваний.

При болезнях органов пищеварения. Наибольшее значение имеет применение витамина В₂ при болезнях печени, в первую очередь при болезни Боткина. Нарушение большинства функций печени (углеводной, пигментной, антитоксической и др.), наблюдаемое при болезни Боткина, отражается и на рибофлавиновом обмене. У больных болезнью Боткина, находящихся на обычной диете, резко понижается выделение рибофлавина с мочой и весьма незначительно увеличивается после нагрузки этим витамином. Отмечена зависимость между уровнем выделения витамина В₂ с мочой и тяжестью течения заболевания. При тяжелом течении болезни Боткина резко снижается выделение рибофлавина с мочой. По мере выздоровления выделение рибофлавина с мочой повышается. Поэтому выделение с мочой рибофлавина может быть в некоторой степени использовано в клинической практике как показатель тяжести течения болезни и состояния функции печени (С. М. Рысс).

Нарушение обмена рибофлавина установлено при циррозах печени и при изменениях в печени, наступающих при явлениях недостаточности кровообращения.

По-видимому, патологические изменения в печени, наблюдаемые при этих заболеваниях, ведут к нарушению способности печени к накоплению рибофлавина и развитию гипорибофлавиноза, достаточно часто наблюдаемого при заболеваниях печени, поэтому применение препарата витамина В₂ в этом случае является обоснованным и показанным.

Т. Н. Забелина установила нарушение инкреторной деятельности поджелудочной железы, что проявилось в снижении инсулярной активности крови. Введение рибофлавина, по данным автора, повышает инсулярную активность крови у больных болезнью Боткина и является одним из путей воздействия на нарушенный углеводный обмен. Автор также указывает, что включение рибофлавина в комплексную терапию болезни Боткина улучшает клиническое течение заболевания и лабораторные показатели (нормализация пробы Квика и уровня билирубина в крови, исчезновение уробилинурии и др.). Таким образом, если механизм благоприятного действия рибофлавина при болезни Боткина остается еще не вполне ясным, то целесообразность его применения при этом заболевании подтверждается многими авторами. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта (анацидный гастрит, энтероколит, нарушения функций тонкого кишечника и др.), при которых всасывание витамина часто нарушается, что приводит к В₂-витаминной недостаточности, витамин В₂ следует вводить парентерально.

При заболеваниях сердца. При заболеваниях сердца, сопровождающихся нарушениями питания в миокарде (миокардиодистрофии), применение витамина В₂ способствует нормализации обмена веществ в мышце сердца.

При инфекционных болезнях. Применение рибофлавина показано наряду с другими витаминами при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой (воспаление легких, септический эндокардит и др.), так как в связи с усилением обменных процессов расходование рибофлавина повышается.

При болезнях эндокринной системы. Рибофлавин рекомендуют при базедовой болезни и явлениях гипертиреоза; он повышает лечебное действие малых доз йода (А. А. Нечаев, Е. Э. Гольдгамер). Рибофлавин показан для восполнения усиленного выде-

ления его с мочой, наблюдаемого при повышенной функции щитовидной железы. Изучение обмена рибофлавина у больных базедовой болезнью показало, что тиреотоксикоз усиливает выделение рибофлавина с мочой. Введение тироксина здоровым мышам также усиливает экскрецию рибофлавина, однако с мочой выделяется не фосфорилированный витамин, а свободный. Это позволяет предположить, что тироксин способствует дефосфорилированию рибофлавина.

Существенным представляется значение рибофлавина в комплексной терапии сахарного диабета. При диабете наблюдается некоторое нарушение обмена рибофлавина, который выделяется с мочой при нагрузке и на обычной диете в количествах, несколько превышающих его выделение у здоровых людей. Введение рибофлавина больным диабетом вызывает нестойкое понижение гипергликемии; учитывая положительную роль этого витамина в обмене углеводов, нужно вводить витамин В₂ в качестве компонента комплексной терапии диабета наряду с другими витаминами группы В (витамины В₁ и РР).

Изучение обмена у страдающих болезнью Аддисона показало, что выделение рибофлавина с мочой у них снижено по сравнению со здоровыми людьми и после нагрузки этим витамином. Введение дезоксикортикостерона нормализует уринарную экскрецию рибофлавина. Предполагают, что надпочечники стимулируют процессы фосфорилирования рибофлавина. При болезни Аддисона этот процесс нарушен, что способствует развитию В₂-витаминной недостаточности. Поэтому при данном заболевании показано дополнительное введение препаратов витамина В₂.

При кожных болезнях. Витамин В₂ получил довольно широкое применение в клинике кожных болезней. Рибофлавин рекомендуется в комплексе с другими мероприятиями при лечении эритродермии, эксфолиативного дерматита, себорейной экземы, стрептококковых поражений кожи, фотодерматозах, ожогах, язвах голени и некоторых других болезнях кожи.

При глазных болезнях. Процессы обмена веществ в глазу (хрусталик, роговица, сетчатка), протекающие при участии рибофлавина, являются основанием для применения этого витамина при некоторых заболеваниях глаз. Витамин В₂ может быть использован при

лечении болезней глаза вместе с другими методами лечения как при наличии В₂-витаминной недостаточности, так и в связи с его положительным влиянием на обменные процессы в глазу.

Витамин В₂ используется при различных функциональных расстройствах зрения (например, при расстройствах адаптации), при кератитах невыясненной этиологии, неинфекционных конъюнктивитах, васкуляризации роговицы, пресенильной катаракте, первичной глаукоме и др. Отмечено также улучшение при лечении витамином В₂ мигрени, связанной с утомлением глаз.

Применяется рибофлавин не только перорально и парентерально, но и местно в виде капель для глаз в 2% растворе по 1—2 капли 2—3 раза в сутки в один или оба глаза.

В акушерской клинике. У беременных женщин и родильниц содержание витамина В₂ в крови и моче понижено (А. М. Икауниекс). Особенно понижено содержание рибофлавина у родильниц, страдавших трещинами сосков. При профилактическом применении витамина В₂ во время беременности содержание его в крови и моче повышалось, одновременно наблюдалось снижение в 4 раза трещин сосков у кормящих женщин. У родильниц, получавших профилактически витамин В₂, не отмечалось маститов.

Автор рекомендует вводить перорально профилактически беременным женщинам в последние 2 месяца беременности по 20 мг в сутки рибофлавина ежедневно, а родильницам — в течение 7 дней после родов по 20 мг 2 раза в сутки. При наличии трещин сосков лечение проводится местно в виде 2% рибофлавиновой мази, накладываемой на соски 3 раза в день после кормления в сочетании с приемом перорально препарата витамина В₂ по 20 мг 2 раза в сутки.

Лечебные дозы и препараты витамина В₂

Применяются следующие дозировки витамина В₂ (перорально): для взрослых разовая доза 5—10 мг, суточная до 50 мг; для детей разовая доза 2—10 мг, суточная до 20 мг в зависимости от возраста детей.

Витамин В₂ выпускается в виде порошка, таблеток и драже. В виде порошка он окрашен в желто-оранже-

Витамин В₂ (рибофлавин) — водорастворимый витамин, участвующий в окислительно-восстановительных процессах. В организме человека содержится около 2 мг. Дефицит витамина В₂ приводит к развитию болезни Бери-Бери. Рибофлавин содержится в дрожжах, печени, молоке, яйцах, зеленых овощах. В ампулах по 10 мг. Вводится при 1% растворах. Детям препарат вводят 15—20 инъекций мышечно по 15 дней и однократно 1% раствора в защищенной форме.

вый цвет. Драже с витамином В₂ имеет кремовый цвет, сладкий вкус с привкусом и запахом витамина. Вес драже 0,25 г с содержанием 2 мг витамина В₂. Упаковка, условия хранения те же, что и для других дражированных витаминных препаратов. Срок хранения 1 год. Таблетки содержат 0,002, 0,005 и 0,01 рибофлавина.

В настоящее время выпускается препарат рибофлавин-моноклеотид, являющийся продуктом фосфорилирования данного витамина. Рибофлавин-моноклеотид представляет собой готовую форму кофермента, образующегося в организме из рибофлавина.

Рибофлавин-моноклеотид применяют парентерально в ампулированных 1% растворах с содержанием 10 мг витамина в 1 мл. Рибофлавин-моноклеотид вводится при кожных и других заболеваниях по 1 мг 1% раствора один раз в сутки в течение 10—15 дней; детям препарат вводят в той же дозе в течение 3—5 дней подряд, затем 2—3 раза в неделю. Всего на курс 15—20 инъекций. При глазных болезнях вводят внутримышечно по 0,2—0,5 мл 1% раствора в течение 10—15 дней и одновременно под конъюнктиву 0,1—0,5 мл 1% раствора в течение 8—15 дней. Сохраняют препарат в защищенном от света месте.

Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид)

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Никотиновая кислота $C_6H_5NO_2$ является β -пиридин-карбоновой кислотой. В химически чистом виде представляет собой бесцветные кристаллы игольчатой формы, легко растворимые в воде и спирте. Никотиновая кислота термостабильна и сохраняет свою биологическую активность при кипячении и автоклавировании. Устойчива к воздействию света, кислорода воздуха и щелочей. Амид никотиновой кислоты $C_6H_6N_2O$ обладает теми же биологическими свойствами, что и никотиновая кислота. В организме человека и животных никотиновая кислота превращается в амид никотиновой кислоты и в таком виде входит в состав тканей организма.

Никотиновую кислоту можно получить из никотина, содержащегося в табаке, путем окисления его азотной кислотой или перманганатом калия¹.

Витамин РР назван двумя латинскими буквами Р по своему свойству предотвращать развитие пеллагры. Preventive pellagra означает «предотвращающий пеллагру». Слово «пеллагра» происходит от итальянских слов pelle agria, в переводе на русский язык — шершавая кожа, что характеризует один из симптомов этой болезни.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Участие в обменных процессах. Никотиновая кислота и ее амид играют очень важную роль в обмене веществ и в функциях различных органов и систем организма.

¹ В организме человека превращение никотина в никотиновую кислоту не происходит, никотин не обладает свойствами витамина.

Амид никотиновой кислоты входит в состав коферментных групп (кодегидрогеназной системы — коэнзимов I и II), принимающих участие в окислительно-восстановительных и других обменных процессах в организме. Недостаток никотиновой кислоты в пище может привести к нарушению образования кодегидрогеназ и регуляции процессов окисления.

Коэнзим I, или кодегидрогеназа I, или дифосфопиридиннуклеотид, состоит из одной молекулы никотинамида, двух молекул фосфорной кислоты, одной молекулы аденина и двух молекул рибозы.

Коэнзим II, или трифосфопиридиннуклеотид, содержит те же молекулы, что и коэнзим I, с присоединением еще одной молекулы фосфорной кислоты. Оба коэнзима являются пиридиновыми нуклеотидами. Они играют важную роль в качестве катализаторов процессов дегидрогенизации некоторых метаболитов. Кодегидрогеназа, участвующая в этой реакции, присоединяет два атома водорода и восстанавливается в дигидроформу. Дегидрогеназа далее вновь окисляется и превращается в кодегидрогеназу. Амид никотиновой кислоты является активной частью обоих коэнзимов; он служит переносчиком водорода и обеспечивает обратимость восстановительно-окислительной реакции кодегидрогеназы.

Активность кодегидраз снижается при недостатке в организме никотиновой кислоты. Установлено, что у больных пеллагрой окислительно-восстановительные процессы большей частью понижены; введение в организм больного никотиновой кислоты способствует нормальному течению окислительно-восстановительных процессов. З. И. Малкин с сотрудниками обнаружил, что введение никотиновой кислоты или ее амида вызывает понижение содержания общего глутатиона в крови и его окисленной фракции. Эта реакция рассматривается автором как показатель нормализации окислительно-восстановительных процессов, наступающих под влиянием никотиновой кислоты.

Никотиновая кислота принимает участие в регуляции углеводного обмена в организме, влияя на содержание сахара, а также продуктов углеводного обмена (пировиноградная, молочная кислоты и др.) в крови.

Л. А. Черкес, Ю. С. Гроссман и др. показали, что никотиновая кислота обладает инсулиноподобным дейст-

вием и снижает содержание сахара в крови у экспериментальных животных. Введение животным никотиновой кислоты тормозило развитие адреналиновой гипергликемии. Никотиновая кислота способствовала лучшему использованию организмом сахара. По данным З. И. Малкина, никотиновая кислота повышает содержание сахара в крови при гипогликемии и понижает при гипергликемии. По наблюдениям А. Л. Мясникова, Т. А. Панфиловой, под влиянием никотиновой кислоты повышается содержание сахара в крови утром, натощак, а также повышаются показатели гипергликемической кривой.

Э. М. Алексер и В. И. Калижникова изучали влияние никотиновой кислоты на уровень сахара в крови у здоровых лиц и у больных диабетом. У здоровых лиц не наблюдалось снижения содержания сахара в крови. У больных сахарным диабетом введение парентерально 200 мг никотиновой кислоты вызывало гипогликемический эффект через $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ часа после введения.

Противоречивость полученных различными авторами данных можно объяснить разными методами проведения исследования, неодинаковыми дозами никотиновой кислоты, примененными в эксперименте, использованием различных животных, постановкой наблюдений как на здоровых, так и на больных людях.

Никотиновая кислота оказывает влияние на обмен пировиноградной и молочной кислот; при повышенном содержании пировиноградной и молочной кислот в крови и моче после введения никотиновой кислоты уровень обеих кислот снижается как в крови, так и в моче.

Никотиновая кислота обычно не вызывает каких-либо изменений в показателях азотистого обмена у здоровых лиц (А. Л. Мясников).

Было установлено соотношение между уровнем содержания в организме никотиновой кислоты и использованием организмом белка пищи (в частности, белка кукурузы). Так, обогащая диету никотиновой кислотой, можно повысить использование организмом не только белка кукурузы, но и белков других зерновых продуктов, содержащих недостаточное количество триптофана или никотиновой кислоты, или обоих веществ вместе (В. Н. Букин).

Значительный интерес представляют исследования, направленные на выяснение значения никотиновой кислоты в обмене холестерина. Еще 20 лет назад было показано, что никотиновая кислота снижает у человека содержание холестерина в крови при исходном повышенном его уровне и повышает, если до введения этого витамина наблюдалась гипохолестеринемия (З. И. Малкин), т. е. оказывает нормализующее влияние на обмен холестерина. В эксперименте на кроликах, получавших в течение 3 месяцев диету с добавлением холестерина, Altschul показал, что введение парентерально никотиновой кислоты способствовало поддержанию более низкого уровня холестерина в крови (в среднем 229 мг%) по сравнению с контрольными животными, не получавшими никотиновой кислоты (в среднем 540 мг%). По вопросу о механизме действия никотиновой кислоты на холестериновый обмен имеется много предположений, однако ясности в этом вопросе еще нет и необходимо его дальнейшее изучение.

Установлена известная взаимосвязь между количеством введенной в организм никотиновой кислоты и содержанием в крови железа. Под влиянием никотиновой кислоты, по-видимому, происходит мобилизация железа из органов, в которых оно депонируется (селезенка, поджелудочная железа) и повышение его содержания в крови (А. И. Гайденоко).

Влияние на нервную систему. Никотиновая кислота оказывает влияние на функциональное состояние центральной нервной системы (Я. Б. Максимович, В. В. Ефремов с соавторами). Установлено, что в головном мозгу содержится наибольшее по сравнению с другими органами количество дифосфопиридиннуклеотида, что позволяет предположить, что головной мозг использует этот витамин в большом количестве (Я. Б. Максимович). Автор наблюдал в эксперименте на здоровых собаках изменения в условнорефлекторной деятельности под влиянием введения никотиновой кислоты: укрепление нестойких дифференцировок, усиление и укрепление процессов торможения и др. По мнению автора, это действие никотиновой кислоты подобно действию брома.

Я. Б. Максимович исследовал у детей дошкольного возраста влияние никотиновой кислоты на высшую нервную деятельность. Дополнительное введение никотиновой

кислоты вызывало у детей усиление тормозного процесса и упрочение дифференцировок. Это позволяет сделать вывод, что никотиновая кислота может активно влиять на функции коры больших полушарий головного мозга.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Вскоре после приема перорально никотиновой кислоты (особенно если она принята до еды) или после введения ее парентерально часто наступает ощущение жара, сопровождающееся покраснением кожи лица, шеи и груди, иногда это ощущение жара распространяется по всему телу, за исключением конечностей. Этой реакции на никотиновую кислоту обычно не возникает, если принимать препарат перорально после еды, так как тогда всасывание его происходит медленнее. Покраснение кожи вызывается расширением мельчайших кожных капилляров и артериол. Наблюдается также повышение температуры кожи тела, которое отчетливо обнаруживается вскоре после внутривенного введения никотиновой кислоты. Введение амида никотиновой кислоты не вызывает указанных явлений.

Отмечено увеличение скорости кровотока, особенно при введении никотиновой кислоты внутривенно.

Методом капилляроскопии было выявлено, что никотиновая кислота увеличивает просвет капилляров и скорость кровотока.

Сосудорасширяющее свойство никотиновой кислоты, сопровождающееся ощущением жара и покраснением кожи, послужило основанием для разработки простого, безопасного и доступного метода определения скорости кровотока путем введения никотиновой кислоты (Г. С. Зензинов и Д. И. Рафальсон). Для этого в переднюю кубитальную вену вводят 25 мг никотиновой кислоты. Секундомером определяют время от начала введения препарата до появления покраснения лица и субъективного ощущения жара. Секундомером отмечают также время появления кислого вкуса или металлического привкуса во рту. Разница во времени показывала скорость тока крови от кубитальной вены до капилляров лица.

Вопрос о влиянии никотиновой кислоты на артериальное давление не получил еще окончательного решения. Большинство авторов полагает, что чаще всего этот витамин не изменяет артериального давления и наблю-

даемое иногда снижение давления является кратковременным.

Никотиновая кислота при введении внутривенно повышает кратковременно венозное давление (К. Ф. Власов, И. Н. Ганелина, А. В. Садкин и А. А. Нечаев и др.). Менее четкие данные о повышении венозного давления получены при пероральном введении никотиновой кислоты (Н. А. Ратнер с сотрудниками).

Большинство авторов не наблюдало существенных изменений электрокардиограммы при введении никотиновой кислоты, за исключением изменения частоты сокращений сердца. Отмечали как учащение ритма сердечных сокращений, так и замедление, а также отсутствие влияния. Наблюдавшиеся разными авторами гемодинамические реакции на введение никотиновой кислоты имеют, возможно, рефлекторный характер.

Влияние на органы пищеварения. Никотиновая кислота повышает общую кислотность желудочного содержимого и содержание свободной соляной кислоты, а также часовое напряжение, т. е. количество сока, выделяемого за час. Это явление наблюдается в период химической фазы секреции и непостоянно в сложнорефлекторной фазе. Следовательно, никотиновая кислота может быть использована в качестве препарата, стимулирующего образование соляной кислоты при пониженной секреторной функции желудка. Кислоповышающий эффект никотиновой кислоты проявляется отчетливо при исследовании желудочной секреции, когда вслед за физиологическим раздражением (мясной бульон, капустный сок) или одновременно с ним вводится никотиновая кислота. Имеются данные, что при повышенной секреторной функции желудка никотиновая кислота понижает возбужденное состояние желудочных желез и способствует нормализации желудочной секреции (Ф. К. Пермяков, Я. Б. Максимович и Е. Н. Сердюк).

Никотиновая кислота усиливает моторную функцию желудка и ускоряет эвакуацию его содержимого при нормальной секреции; при ахилии эвакуация желудочного содержимого, наоборот, замедляется после введения никотиновой кислоты. Приведенные факты могут быть объяснены влиянием никотиновой кислоты на регуляторные процессы, осуществляемые центральной нервной системой.

При РР-гиповитаминозе часто наблюдается понос, который объясняют расстройством функции кишечника в результате поражения его нервного аппарата. Применение никотиновой кислоты парентерально обычно ликвидирует понос, что подтверждает предположение о нормализующем влиянии этого витамина на нервнорегуляторные механизмы.

Никотиновая кислота стимулирует внешнюю секрецию поджелудочной железы, повышая содержание в панкреатическом соке ферментов (трипсин, амилаза, липаза).

Печень более богата никотиновой кислотой, чем другие органы. Никотиновая кислота положительно влияет на некоторые функции печени. При заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением углеводного обмена (болезнь Боткина и др.), никотиновая кислота способствует нормализации процессов синтеза и распада гликогена и накоплению его в печени; благодаря этому быстрее нормализуется гликорегулирующая функция печени (С. М. Рысс и др.).

Имеются данные о положительном влиянии никотиновой кислоты на пигментную функцию печени. У больных болезнью Боткина, получавших никотиновую кислоту, эта функция печени восстанавливалась быстрее, чем у больных, не получавших никотиновой кислоты. Отмечено также благоприятное влияние никотиновой кислоты на восстановление нарушенной антитоксической функции печени. Положительный эффект достигался только при длительном применении этого препарата.

Влияние на органы кроветворения. Никотиновая кислота оказывает стимулирующее влияние на функцию органов кроветворения, усиливая, по-видимому, процесс образования эритроцитов и в меньшей степени лейкоцитов. Это свойство никотиновой кислоты было показано многими экспериментальными исследованиями на здоровых и анемизированных кровопусканием животных (С. И. Яковлев, Т. В. Фокина, Vasile и др.).

Влияние на фагоцитоз. Никотиновая кислота в эксперименте (Ю. С. Гросман) оказывает выраженное стимулирующее влияние на фагоцитоз как у интактных животных, так и на фоне угнетения фагоцитарной реакции наркотическими веществами, ганглиоблокаторами и рентгеновским облучением. Препараты никотиновой ки-

слоты ■ отличие от препаратов стероидных гормонов, подавляющих воспаление, в том числе и фагоцитоз, повышают фагоцитарную активность, интенсивность фагоцитоза и переваривающую способность фагоцитов.

Приведенные данные о свойствах витамина РР могут быть объяснены влиянием его на регуляторные процессы, осуществляемые центральной нервной системой и соответственно изменениями ■ обменных процессах.

Всасывание ■ обмен

Всасывание поступившей с пищей никотиновой кислоты происходит в желудке, двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике. Всосавшаяся никотиновая кислота поступает в кровь, где она превращается в никотинамид, и далее — в печень. В печени никотинамид превращается в дифосфонуклеотиды и трифосфонуклеотиды и откладывается в виде указанных соединений. Синтез кодегидраз происходит, главным образом, в печени. В крови никотиновая кислота содержится преимущественно в эритроцитах. Содержание никотиновой кислоты колеблется от 260 до 0,830 γ в 100 мл цельной крови как при достаточном, так и недостаточном ее поступлении в организм. Даже при пеллагре содержание никотиновой кислоты в крови иногда мало изменяется, поэтому оно не может служить надежным показателем достаточности или недостаточности этого витамина в организме.

При исследовании обмена никотиновой кислоты более рациональным является определение дифосфопиридиннуклеотидов в эритроцитах. У здоровых людей при рациональном питании содержание дифосфопиридиннуклеотидов составляет от 40 до 48 γ /мл эритроцитов, по другим данным от 60 до 80 γ /мл эритроцитов.

Основным продуктом расщепления дифосфопиридиннуклеотидов и трифосфопиридиннуклеотидов является N_1 -метилникотинамид, наряду с ним с мочой выделяется и пиридон (метилпиридонкарбонокислотный амид).

Известное представление об обмене никотиновой кислоты в организме можно получить, исследуя содержание в моче упомянутого продукта обмена никотиновой кислоты — N_1 -метилникотинамида. У здоровых людей выде-

ление с мочой N_1 -метилникотинамида составляет от 4 до 11 мг за сутки (В. В. Ефремов, С. Е. Каплан). После нагрузки никотиновой кислоты количество выделяемого человеком N_1 -метилникотинамида значительно повышается. Прекращение введения в организм никотиновой кислоты приводит к снижению выделения N_1 -метилникотинамида до первоначального уровня. Однако количество выделяемого с мочой N_1 -метилникотинамида может меняться под влиянием ряда других причин. Так, витамин РР может образовываться в организме из триптофана; если в рационе питания содержатся продукты, в состав которых входит много триптофана (например, творог), то некоторое количество витамина РР будет синтезироваться в организме за счет расщепления триптофана и, следовательно, может увеличиться содержание N_1 -метилникотинамида в моче. Физическая нагрузка также приводит к повышенному выделению N_1 -метилникотинамида с мочой.

Недостаточное содержание белка в диете также влечет за собой повышенное выделение никотиновой кислоты с мочой. Экспериментально было установлено (А. Н. Тихомирова), что у крыс на диете, бедной белками, наблюдается резкое усиление экскреции N_1 -метилникотинамида с мочой, выходящее за пределы нормы.

Выделение N_1 -метилникотинамида с мочой подвержено значительным колебаниям на протяжении суток, связанным главным образом с приемами пищи. Однако в ранние утренние часы, т. е. максимально отдаленные от приема пищи, в моче эти колебания невелики.

По данным О. В. Максютинской, в моче, взятой натощак у собак, установлен известный параллелизм между содержанием дифосфопиридиннуклеотидов в крови и выведением с мочой N_1 -метилникотинамида. В среднем при содержании дифосфопиридиннуклеотидов, равном 60—70 μ /мл эритроцитов, выделение N_1 -метилникотинамида натощак составляло 5—6 μ /мл мочи. Эти наблюдения были подтверждены на здоровых людях, у которых утром натощак через час после отдачи ночной порции мочи производились исследования дериватов никотиновой кислоты в крови и моче (Я. Б. Максимович, О. В. Максютинская). Оказалось, что μ /мл — показатель выделения

N_1 -метилникотинамида с утренней мочой, взятой натощак по приведенной методике, пропорционален содержанию дифосфопиридиннуклеотидов в крови. Авторы полагают, что определение величины $\gamma/\text{мл}$ — показатель выделения N_1 -метилникотинамида в утренней часовой порции мочи, взятой натощак, можно рассматривать как объективный тест для изучения РР-витаминной обеспеченности организма. Тест этот прост и удобен и аналогичен тесту, предложенному Н. С. Железняковой для изучения экскреции аскорбиновой кислоты. Одноразовый забор мочи натощак у обследуемых лиц в отношении простоты имеет безусловные преимущества перед другими методами исследования обмена витаминов и заслуживает внимания. По данным Я. Б. Максимовича и О. В. Максютинской, выделение N_1 -метилникотинамида здоровыми взрослыми людьми за час утром натощак колеблется в пределах от 2,3 до 3,5 $\gamma/\text{мл}$ мочи.

При изучении обмена никотиновой кислоты следует учитывать, что часть ее выделяется из организма с потом (от 20 до 100 γ в 100 мл пота). Никотиновая кислота содержится в женском молоке в количестве от 128 до 336 $\gamma/\text{мл}$.

Потребность в витамине РР и содержание его в пищевых продуктах

Если пища человека длительно не содержит никотиновой кислоты или содержит ее мало, то постепенно развивается гиповитаминоз, а затем и авитаминоз — пеллагра. Поэтому витамин РР должен постоянно вводиться с пищей (или в виде препаратов этого витамина), особенно если в пищевом рационе мало белковых продуктов, содержащих триптофан, который используется для синтеза никотиновой кислоты. В образовании никотиновой кислоты из триптофана принимает активное участие витамин B_6 . Недостаток его в организме приводит к неполному превращению триптофана и образованию промежуточных продуктов распада — ксантуреновой кислоты и др., которые выделяются с мочой.

Существенным представляется вопрос о возможности покрытия потребности человека в никотиновой кислоте за счет ее синтеза бактериальной флорой кишечника.

Таблица 4

Содержание никотиновой кислоты в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание РР витамина РР в мг на 100 г продукта	Пищевые продукты	Содержание витамина РР ■ мг на 100 г продукта
Арахис	8,6	Ячмень	3,0
Горошек зеленый	1,3	Картофель	1,0
Горох сухой	1,8	Мука пшеничная высшего сорта	1,0
Гречиха	4,0	Мука пшеничная обойная	2--4,0
Грибы	6,0	» ржаная обойная	1,7
Дрожжи сухие пекарские	40,0	» кукурузная	0,6
Мясо тощее, баранина (сырая)	6,0	Пшеничные зародыши	3,0
Мясо тощее баранина (вареная)	4,0	Рис полированный	0,6
Мясо тощее говядина (сырая)	5,0	Рыба палтус	6,0
Мясо тощее говядина (вареная)	2,5	Сельдь	3,5
Мясо тощее говядина (жареная)	4,0	Свекла	0,5
Мясо тощее свинина (сы- рая)	6,0	Соя, бобы	3,0
Мясо тощее свинина (жа- ренная)	5,5	Кукуруза	2,0
Мясо телятина (сырая)	7,0	Томаты	0,6
Овес	1,0	Треска	2,0
Печень говяжья	15,0	Турнепс	0,8
Персики	0,6	Фасоль	2,0
Шпинат	0,5	Хлеб пшеничный из муки высшего и I-го сорта	0,7
		Хлеб пшеничный из обой- ной муки	1,8
		Чечевица	3,0
		Яйцо	0,6

ТОКСИЧНОСТЬ

Никотиновая кислота обладает слабой токсичностью, вызывая иногда сосудистую реакцию, особенно при приеме натошак.

Амид, никотиновой кислоты значительно менее токсичен и не вызывает сосудистой реакции.

Я. Б. Максимович наблюдал, что при очень больших дозах никотиновой кислоты (30—40 мг на 1 кг веса) и длительном применении (3—4 месяца) у подопытных мышей возникали тяжелые поражения (кожи спинки, иногда и брюшка, изъязвления у корня хвоста, а затем и отпадение хвоста, атаксия и др.) и высокая смертность. В на-

чале 2-го месяца после введения никотиновой кислоты осталась в живых лишь треть подопытных мышей, а к концу опыта, в разные сроки от начала исследования, погибли все мыши. В то же время в контрольной группе, не получавшей никотиновой кислоты, за 120 дней пало 24% животных. Следует отметить, что ни одна подопытная самка не забеременела, а если в опыт попадала беременная самка, то она, как правило, гибла в родах, а приплод в большинстве случаев был мертворожденным. Таким образом, очень высокие дозы никотиновой кислоты оказались весьма токсичными для животных.

Вопрос о токсичности больших доз никотиновой кислоты для человека (из расчета 40—50 мг в сутки на 1 кг веса), применяемых при лечении атеросклероза на протяжении 1—3 месяцев, заслуживает проверки.

РР-ГИПО- И АВИТАМИНОЗ

РР-гипо- и авитаминоз развиваются главным образом при недостаточном поступлении с пищей этого витамина.

Известную роль в возникновении РР-гиповитаминоза играет пища с недостаточным содержанием триптофана. Поэтому в странах, где население питается однообразно и преимущественно кукурузой—продуктом, бедным триптофаном, имеет распространение РР-гиповитаминоз и авитаминоз — пеллагра. Хронический алкоголизм также может способствовать развитию РР-витаминной недостаточности.

При РР-гиповитаминозе развивается понос, боль в подложечной области, тошнота, ухудшается аппетит. Язык отечен, с отпечатками зубов по краям, увеличен в размере, сосочки сначала гипертрофированы, затем сглажены, цвет языка ярко-красный (иногда только по краям и на кончике). Нарушена секреторная функция желудка (снижение кислотности) и моторная. В некоторых случаях на открытых и закрытых частях кожи появляются небольшие круглые пятна. Одновременно у больных появляются слабость, апатия, быстрая утомляемость, ухудшение памяти и другие изменения со стороны нервной системы (рассеянность, забывчивость и т. п.). При продолжающемся недостатке витамина РР в пище и без лечения никотиновой кислотой у больного развивается пеллагра.

РР-гиповитаминоз проявляется в качестве нерезких, начальных симптомов развивающегося РР-авитаминоза; введение никотиновой кислоты больному ■ лечебных дозах в этот период ведет к ликвидации заболевания.

Пеллагра проявляется типичными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, кожи и центральной нервной системы, для запоминания называемых «три Д» — диарея, дерматит и деменция. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта характеризуются появлением упорного истощающего поноса с обильным выделением кала с гнилостным запахом, урчанием и вздутием живота.

Типичны жалобы на чувство жжения во рту, особенно у корня языка, изжогу, слюнотечение, потерю аппетита. Желудочная секреция большей частью понижена, иногда наблюдается ахилия. Язык ярко-красный, блестящий, с грибовидными сосочками и часто бороздами («шахматный язык»).

Со стороны кожи наблюдается покраснение симметричных участков ее, главным образом на руках, ногах, лице, шее. Кожа на этих участках становится пигментированной, темно-красного цвета, шелушащейся, морщинистой. В развитии дерматитов известное значение имеет солнечное облучение. Локализация изменений кожи на шее дала повод для именованья «пеллагрозного воротника», тыльной поверхности кистей и фаланг пальцев — «пеллагрозной перчатки», лица — «пеллагрозной маски», стопы и голени — «пеллагрозных чулок или сапог». Повидимому, при пеллагре повышается реактивность кожи, и воздействие на нее солнечных лучей вызывает описанную специфическую пигментацию. Наблюдаемые в весенние месяцы обострения пеллагры можно объяснить, помимо недостаточности витамина, также усилением солнечной радиации, способствующей выявлению кожных симптомов пеллагры (рис. 3).

Реже при пеллагре наблюдается пигментация закрытых частей тела — кожи мошонки, промежности, подмышечных впадин.

Нарушения со стороны центральной нервной системы выражаются психическим расстройством в виде угнетенного состояния, депрессии, психоза, деменции; отмечаются также нарушения со стороны спинного мозга, симпатического и периферического нервов (ригидность



Рис. 3. Больной пеллагрой.
а—до лечения; б—после лечения никотинамидом
(по Bicknell и Prescott).

мускулатуры, контрактуры и др.). Развивается истощение организма.

Значительные затруднения возникают при диагностике затяжной формы пеллагры, выделенной С. М. Рыссом. Эта форма в отличие от описанной «острой» формы отличается очень медленным и постепенным прогрессированием на протяжении 3—9 месяцев. Основные жалобы больных те же, что и при острой форме; при обследовании больных отмечается маскообразное лицо, заторможенность и медлительность движений, сухая и шершавая кожа, особенно на животе и на тыльных поверхностях

конечностей. Наиболее характерным симптомом является гиперкератоз с различной локализацией и степенью выраженности. При этой форме пеллагры понос у больных возникает периодически, изменения со стороны нервной системы и психики менее выражены, а синдром полиневрита наблюдается чаще, чем при острой форме. Похудания может не быть. Течение волнообразное с обострением весной и летом (С. М. Рысс).

Возможно развитие пеллагры даже при удовлетворительном питании вследствие нарушения всасывания в кишечнике, что наблюдается при энтероколитах различной этиологии, после хирургического вмешательства (например, частичной резекции тонкого кишечника), длительного охлаждения, физического или умственного перенапряжения. Так, в период Великой Отечественной войны 1941—1945 гг. у 86% больных пеллагрой заболеванию предшествовал понос, который в 40% случаев был вызван дизентерийной инфекцией.

Установление точной нозологической формы пеллагры часто затруднено, так как заболевание большей частью протекает с осложнениями. В СССР пеллагра не встречается, но в некоторых странах (Филиппины, Испания и др.) это заболевание еще наблюдается и нередко приводит людей к смерти.

В настоящее время выяснено, что в возникновении пеллагры играет роль ряд факторов, в том числе и недостаток витаминов B_1 , B_2 , B_6 и др., а не только недостаток витамина РР в пище. Для предупреждения пеллагры важно достаточное содержание в пищевом рационе белков и, в частности, содержащих триптофан, поскольку из него образуется никотиновая кислота. Однако для полного обеспечения потребности в витамине РР и предупреждения пеллагры он должен постоянно поступать в организм с пищей.

Лечение пеллагры. При пеллагре никотиновая кислота применяется 5 раз в сутки по 100 мг или 3 раза по 200 мг, т. е. 500—600 мг в сутки. При особо острых состояниях РР-витаминной недостаточности, связанных с острыми психопатическими явлениями, дозировка может быть повышена до 1 г в сутки, по 200 мг 5 раз в сутки.

Так как РР-витаминная недостаточность часто сочетается с недостатком в витаминах B_1 , B_2 и B_6 , то следует одновременно вводить препараты витаминов группы В.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Лечебное применение никотиновой кислоты имеет целью ликвидацию развившейся недостаточности этого витамина или использование его фармакодинамических свойств.

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Отмечено благоприятное действие никотиновой кислоты у больных с недостаточностью кровообращения. У больных пороком сердца в стадии декомпенсации (отеки, застойная печень) в некоторых случаях применение одних сердечных препаратов (дигиталис и меркузал) оказывалось неэффективным, в то же время назначение никотиновой кислоты приводило к исчезновению или уменьшению отеков, одышки и других явлений (З. И. Малкин).

Благоприятное действие никотиновой кислоты при лечении больных с недостаточностью кровообращения можно объяснить ее положительным влиянием на окислительные процессы в тканях, которые обычно нарушены у этих больных (С. М. Рысс).

Вопрос о возможности лечения стенокардии никотиновой кислотой еще не решен окончательно. В то время как ряд авторов указывает на положительное действие никотиновой кислоты при данном заболевании, большинство исследователей считает, что применение никотиновой кислоты может приводить к возникновению загрудинных болей и к другим типичным для стенокардии явлениям. Поэтому никотиновую кислоту при стенокардии можно применять в дозах не более 50 мг на прием. При резко выраженном склерозе венечных сосудов применение ее противопоказано.

Никотиновую кислоту можно применять в комплексной терапии при гипертонической болезни I—II стадии по 25—50 мг 3—4 раза в сутки только перорально после еды. Введение никотиновой кислоты не снижает артериального давления, однако часто больные отмечают улучшение самочувствия (улучшение сна, аппетита, появление чувства бодрости, уменьшение головной боли и т. п.).

Имеются указания на возможность использования никотиновой кислоты при расстройствах периферического кровообращения, при облитерирующем эндартериите и болезни Рейно.

В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос о применении больших доз никотиновой кислоты для лечения и профилактики атеросклероза. Altschul с соавторами показали, что никотиновая кислота в больших дозах (3—5 г в сутки) снижает содержание липидов и холестерина в крови. П. Е. Лукомский сообщил о весьма благоприятном действии больших доз никотиновой кислоты у больных коронарным атеросклерозом. Установлено снижение содержания в сыворотке крови холестерина, β -липопротеидов и β -глобулинов, увеличение альбуминов. Одновременно уменьшились проявления коронарной недостаточности.

Вместе с тем известны и отрицательные последствия введения больших доз никотиновой кислоты; отмечены нарушения функций печени (уменьшение толерантности к глюкозе, повышение в крови щелочной фосфатазы и сывороточной трансаминазы); прижизненная биопсия печени выявила наличие фиброза и холангиолита (С. М. Рысс). Поэтому целесообразность применения высоких доз никотиновой кислоты для лечения атеросклероза представляется нам не доказанной. Окончательное решение по данному вопросу возможно только после накопления экспериментального материала и установления безвредности этого метода лечения.

В литературе имеются противоречивые данные о применении никотиновой кислоты при бронхиальной астме. По мнению В. Н. Смотров, никотиновую кислоту нужно применять в тех случаях, когда адреналин и эфедрин неэффективны. В. С. Нестеров предлагает лечить больных бронхиальной астмой внутривенными введениями 1% раствора никотиновой кислоты; 8—10 вливаний на курс лечения. Автор предполагает, что никотиновая кислота, воздействуя на симпатический нерв, расширяет бронхиолы и таким образом купирует приступ бронхиальной астмы.

С. М. Рысс рекомендует в период астматического приступа вводить внутривенно 50 мг никотиновой кислоты. Если указанная доза не купирует приступ и астматическое состояние продолжается, следует через час повторить введение; за сутки 2—4 внутривенных вливания никотиновой кислоты. После выведения больного из астматического состояния внутривенные введения можно прекратить и в дальнейшем назначить препарат перо-

рально после еды по 50 мг 2—4 раза в сутки или по 25 мг через каждые 3 часа (кроме ночи) на протяжении 2—4 недель.

При атеросклерозе сосудов применение никотиновой кислоты противопоказано.

При заболеваниях органов пищеварения. Поскольку никотиновая кислота оказывает положительное влияние на секреторную и двигательную функции желудка, ее рекомендуют использовать в комплексной терапии больных хроническим гастритом с секреторной недостаточностью. Применение с лечебной целью никотиновой кислоты при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки представляется нецелесообразным. Наряду с положительным действием никотиновой кислоты при данном заболевании — прекращением рвоты (З. И. Малкин) — имеются клинические наблюдения, указывающие на повышение секреции и усиление болей в подложечной области. В связи с этим применение никотиновой кислоты при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в лечебных дозах является противопоказанным (А. Л. Мясников, С. М. Рысс).

Никотиновая кислота широко используется в комплексной терапии хронических колитов и энтероколитов различной этиологии.

По данным Е. А. Беюл с соавторами, при хроническом энтерите, хроническом колите и после резекции тонкого кишечника наблюдается нарушение обмена никотиновой кислоты, установленное путем определения выделения N_1 -метилникотинамида с мочой и содержания дипиридин-нуклеотидов в крови. Степень нарушения обмена никотиновой кислоты зависит от тяжести процесса как в тонком, так и в толстом кишечнике. Так, у больных с тяжелым колитом наблюдался более низкий уровень выделения N_1 -метилникотинамида, чем у больных с легкой формой заболевания. Было также отмечено, что при нарушениях со стороны тонкого кишечника изменения в обмене никотиновой кислоты выражены более резко, чем при заболевании толстого кишечника. Авторы считают обоснованным дополнительное введение никотиновой кислоты этим больным парентерально или перорально. Клинические наблюдения подтверждают, что очень часто введение никотиновой кислоты при хроническом колите способствует прекращению поноса.

При приме
препаратов в
казано одно
кислоты.

С. М. Бре
тетрацикли
хроническим
колитом невы
с результата
при изучении
при патолог
щечника.

Так, до л
тидов в эрит
ная экскре
были пониже

Больные п
гические доз
ки никотинов
тетрациклино
обмена никот
временно бы

Приведен
введения бол
повышенного

Обмен н
острой и хро
нической ди
резко (К. В
никотинами
нуклеотидов
лезни. Вмес
какого-либ
новой кисл
терией. Дос
творога в
мализации
повышения
в крови и
 N_1 -метилни
чать больн
явлений б
20 мг в су

При применении антибиотиков и сульфаниламидных препаратов в период обострения хронического колита показано одновременное введение препаратов никотиновой кислоты.

С. М. Бремер и Е. И. Зубкова исследовали влияние тетрациклина на обмен никотиновой кислоты у больных хроническим постдизентерийным колитом и хроническим колитом невыясненной этиологии. Эти данные совпадают с результатами, полученными Е. А. Беюл с соавторами при изучении обмена никотиновой кислоты у больных при патологических состояниях тонкого и толстого кишечника.

Так, до лечения содержание дифосфопиридиннуклеотидов в эритроцитах ($18,57 \pm 0,28$ γ /мл), а также суточная экскреция N_1 -метилникотинамида ($2,35 \pm 0,04$ мг) были понижены.

Больные получали, кроме диеты (2-й стол), физиологические дозы витаминов А, В₁, В₂ и С и 30—45 мг в сутки никотиновой кислоты. К концу лечения (2—3 недели) тетрациклином и затем витаминами В₆ и В₁₂ показатели обмена никотиновой кислоты нормализовались. Одновременно был отмечен и терапевтический эффект.

Приведенные данные подтверждают целесообразность введения больным хроническим энтероколитом и колитом повышенного количества никотиновой кислоты.

Обмен никотиновой кислоты нарушен у больных острой и хронической дизентерией, причем у больных хронической дизентерией эти нарушения выражены более резко (К. В. Бунин). Наибольшее выделение N_1 -метилникотинамида и снижение содержания дифосфопиридиннуклеотидов в крови наблюдается в остром периоде болезни. Вместе с тем лечение синтомицином не оказывало какого-либо неблагоприятного влияния на обмен никотиновой кислоты у больных острой и хронической дизентерией. Добавление к рациону питания больных свежего творога в количестве 400 г в день способствовало нормализации показателей обмена никотиновой кислоты — повышению содержания дифосфопиридиннуклеотидов в крови и снижению до нормы уринарной экскреции N_1 -метилникотинамида. К. В. Бунин рекомендует назначать больным острой дизентерией после стихания острых явлений болезни препараты никотиновой кислоты по 20 мг в сутки, а при хронической дизентерии — по 100 мг

в сутки с первых же дней обострения и в течение последующих 20—25 дней.

А. Э. Шарпенак с сотрудниками наблюдали повышенное выделение с мочой N_1 -метилникотинамида при ряде заболеваний, в частности при острой и хронической дизентерии. Особенно резко была выражена уринарная экскреция N_1 -метилникотинамида при токсической дизентерии (38 мг при норме 4—11 мг в сутки), что свидетельствует о громадной потере организмом тканевых запасов витамина РР. Авторы считают, что поскольку большая часть витамина РР находится в организме в виде пиридиннуклеотидов, связанных с белками, то такое увеличение экскреции N_1 -метилникотинамида с мочой, в несколько раз превышающее количество этого витамина, вводимого с пищей, может быть объяснено отсутствием достаточного количества белка, необходимого для задержки никотиновой кислоты в организме.

Нами были отмечены благоприятные сдвиги в показателях обмена никотиновой кислоты у больных раком желудка после обширной резекции желудка. Так, до операции содержание дифосфопиридиннуклеотидов в эритроцитах составляло $23,3 \pm 1,38$ γ /мл, после операции $27,8 \pm 1,20$ γ /мл. Аналогично увеличивалась суточная уринарная экскреция N_1 -метилникотинамида с $2,2 \pm 0,16$ мг до операции до $5,0 \pm 0,4$ мг после операции. Таким образом, было отмечено, что удаление злокачественной опухоли способствовало нормализации суточной уринарной экскреции N_1 -метилникотинамида и незначительному улучшению показателей содержания дифосфопиридиннуклеотидов в эритроцитах.

Никотиновая кислота показана для включения в комплексную терапию при болезни Боткина и хронических гепатитах. Введение никотиновой кислоты улучшает пигментную функцию печени (С. М. Рысс), снижает содержание билирубина в крови, быстрее восстанавливается нормальная окраска кожи, склер, а также кала, уменьшается кожный зуд. Никотиновая кислота оказывает положительное влияние на гликорегулирующую функцию печени при болезни Боткина. Введение никотиновой кислоты способствует лучшему депонированию гликогена в печени, что важно при болезнях печени.

Было выявлено положительное действие никотиновой кислоты на антитоксическую функцию печени при дли-

тельном ее применении. Вместе с тем обнаружено отрицательное влияние никотиновой кислоты на протеопектическую функцию печени, т. е. на способность печени фиксировать полипептиды. При этом заболевании наряду с никотиновой кислотой рекомендуется применение также других витаминов группы В и витамина С.

Мы установили, что у больных хроническим холециститом наблюдается пониженное содержание дифосфопиридиннуклеотидов в эритроцитах. Введение антибиотиков (тетрациклин, стрептомицин с пенициллином) не оказывало влияния на уровень дифосфопиридиннуклеотидов в эритроцитах. Содержание N₁-метилникотинамида в моче оставалось в пределах нормы на протяжении всего периода лечения указанными антибиотиками. Выявленное нами пониженное содержание дифосфопиридиннуклеотидов в эритроцитах крови, несмотря на то что больные получали физиологические дозы препарата никотиновой кислоты (30 мг в сутки), выдвигает вопрос о целесообразности введения никотиновой кислоты в больших дозах больным хроническим холециститом при лечении антибиотиками.

При сахарном диабете. Свойство никотиновой кислоты оказывать влияние на углеводный обмен и, в частности, вызывать некоторое понижение содержания сахара в крови является основанием для использования ее в терапии больных с легкими формами сахарного диабета. Курс лечения продолжается не менее 3—4 недель, ежедневно вводят 600 мг никотиновой кислоты (3—4 раза в сутки по 150—200 мг). Целесообразно применение никотиновой кислоты в сочетании с инсулином для лечения больных при тех формах диабета, где применение инсулина приводит к достаточной усвояемости углеводов. В этих случаях эффективность терапии повышается: быстрее улучшается самочувствие и состояние больного, понижается содержание сахара в крови и моче. При включении в комбинированную терапию никотиновой кислоты дозу инсулина иногда несколько снижают без ущерба для эффективности лечения (Е. М. Рысс).

При болезнях нервной системы. Никотиновая кислота может быть использована внутривенно по 50 мг в комплексной терапии при болезнях нервной системы (невралгии, радикулиты), особенно в тех случаях, когда болевые ощущения вызваны спазмом мелких сосу-

дов тканей и нервных стволов (И. Я. Раздольский). Применение никотиновой кислоты в ряде случаев устраняет спазм сосудов, в результате чего создаются более благоприятные условия в пострадавших нервных тканях.

В ранних стадиях рассеянного склероза наблюдается положительный терапевтический эффект от применения никотиновой кислоты — уменьшается головная боль, улучшаются движения, повышается чувствительность. Никотиновая кислота может быть также применена при синдроме Меньера, нарушении мозгового кровообращения, мигрени.

При лучевой болезни. Никотиновая кислота, вводимая больному в течение нескольких дней до рентгенотерапии (или радиотерапии) наряду с другими витаминами, способствует в некоторых случаях предупреждению лучевой болезни. При возникновении лучевой болезни никотиновая кислота способствует обратному развитию заболевания (уменьшается тошнота, прекращается рвота, улучшается состав крови). Действие никотиновой кислоты более эффективно в сочетании с витаминами B₆, B₁₂ и B₁.

При кожных заболеваниях. Никотиновая кислота может быть применена в комплексной терапии при себорейной экземе, язвах голени, фонодерматозах, гиперпигментации кожи и других заболеваниях. Tier отрицает положительный эффект от применения никотиновой кислоты при отморожениях и полиморфных эритемах.

При глазных болезнях. Никотиновая кислота используется при воспалении зрительного нерва, при некоторых заболеваниях роговицы и конъюнктивы, при амблиопиях и глаукоме в комбинации с миотиками.

Лечебные дозы и препараты никотиновой кислоты

Витамин PP выпускается в виде порошка, таблеток, драже и в ампулах. Вес драже 0,25 г с содержанием никотиновой кислоты 15 мг. В таблетках содержится 15 и 20 мг никотиновой кислоты. Никотинамид выпускается в таблетках по 0,005 и 0,025 г при весе таблетки 0,1 и 0,2 г.

Препарат никотиновой кислоты (натрия никотинат) выпускается также в ампулах по 1 мл в виде 1% раствора, а никотинамид в ампулах в виде 1% (по 1 мл), 2,5% (по 1 и 2 мл) и 5% (по 2 мл) растворов.

Никотиновая кислота выпускается также в сочетании с календулой в таблетках. Таблетка содержит 0,25 г порошка календулы и 0,1 г никотиновой кислоты. Этот препарат имеет сокращенное название КН — по первым буквам входящих в его состав веществ: календулы и никотиновой кислоты. Препарат КН применяется в качестве симптоматического неспецифического средства при новообразованиях пищевода и желудочно-кишечного тракта, не подлежащих хирургическому лечению или лучевой терапии.

По имеющимся наблюдениям, применение таблеток КН улучшает самочувствие, уменьшает диспепсические явления у больных раком пищевода, желудка, кишечника. Сначала назначают по полтаблетки 1—2 раза в сутки, а при хорошей переносимости в дальнейшем — по 1 таблетке 2 раза в сутки после еды. Таблетки предварительно размельчают и смешивают с водой. Курс лечения: таблетки принимают 10 дней с перерывами по 3 дня в течение 2—3 месяцев. При возникновении побочных явлений (сосудистая реакция и др.) уменьшают дозу препарата КН или прекращают лечение.

Все препараты никотиновой кислоты отпускаются только по рецепту.

Высшая разовая дозировка не должна превышать 0,1 г. Чаще используют разовые дозы в 20, 30, 50 и 100 мг с приемом препарата 3 раза в сутки после еды. Высшая суточная дозировка 30 мг, иногда при наличии показаний ее повышают до 600 мг.

Витамин РР применяют перорально и внутривенно. Подкожные и внутримышечные инъекции болезненны и их обычно избегают. Внутривенные вливания производят медленно.

Витамин В₆ (пиридоксин)

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В результате работы ряда исследователей в разных странах в 1936 г. был выделен из дрожжей, а затем из рисовых отрубей витамин В₆ и назван пиридоксином. Строение витамина В₆ было установлено позднее и затем подтверждено его синтезом. Пиридоксин является 2-метил-3-гидрокси-4,5 (гидроксиметил)-пиридином.

Витамином В₆ называют близкие по составу и свойствам вещества — пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Для проявления витаминных свойств необходимо, чтобы эти вещества превратились в фосфорилированную форму (5-пиридоксал-фосфат). Такое превращение происходит в организме, после чего пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин приобретают витаминные свойства.

Пиридоксин — белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде и спирте, устойчивое к кислотам и щелочам.

При окислении 0,1% водного раствора пиридоксина равным объемом 0,1% KMnO_4 при 25° в течение 30 минут получается продукт неполного окисления пиридоксина — пиридоксаль, являющийся альдегидом пиридоксина. Пиридоксамин можно получить при нагревании пиридоксина с аммиаком или реакцией переаминирования пиридоксала с аминокислотой. Так, пиридоксаль реагирует при нагревании с глютаминовой кислотой, образуя пиридоксамин и α -кетоглутаровую кислоту. Пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин устойчивы к нагреванию до 100—121° в кислых и щелочных растворах, быстро разрушаются под влиянием солнечного и рассеянного дневного света. Поэтому препараты этого витамина должны храниться в темноте.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Участие в процессах обмена. Существенное значение имеет витамин В₆ в белковом обмене. В организме пиридоксин фосфорилируется, превращается в фосфопиридоксаль и входит в состав ферментов, участвующих в обмене различных аминокислот и в ряде других процессов азотистого обмена. Фосфопиридоксаль участвует в построении молекулы большого числа ферментов: гистаминазы, глютаминазы, аминотрансферазы, декарбоксилазы, кинуреназы и др. Витамин В₆ принимает активное участие в обмене триптофана. При недостатке в пище пиридоксина в моче появляются продукты неполного расщепления триптофана — кинуренин и ксантуреновая кислота. У здорового человека пиридоксин выделяется с мочой и в виде основного продукта расщепления — 4-пиридоксиновой кислоты и в незначительном количестве в виде пиридоксина. Сущность расщепления заключается в том, что альдегидная группа пиридоксаля окисляется до кислоты и возникает пиридоксиновая кислота, которая уже не обладает биологическими свойствами витамина В₆.

Витамин В₆ участвует в процессах обмена метионина, цистина, глютаминовой кислоты и других аминокислот.

Пиридоксин оказывает большое влияние на обмен аминокислот, содержащих серу, принимает участие в пересульфировании, т. е. переноса сульфгидрильных групп с одного соединения на другое. Так, ферменты, в состав которых входит фосфопиридоксаль, способствуют переносу серы с метионина на серин и образованию цистеина.

Другим путем превращения аминокислот являются процессы, связанные с отщеплением карбоксильной группы и называемые декарбоксилированием. Реакция декарбоксилирования аминокислот протекает с выделением углекислоты и образованием аминов. Например, цистеиновая кислота, образуемая в результате окисления цистеина при отщеплении углекислоты, превращается в таурин, а таурин играет важную роль в обмене жиров. Фосфопиридоксаль является коферментом декарбоксилаз большинства аминокислот.

Витамин В₆, по-видимому, принимает участие в глютаминовом обмене; глютамин, как известно, играет существенную роль в метаболических процессах головного мозга. Витамин В₆ необходим для синтеза сложных бел-

ков-порфиринов, входящих в состав простетических групп гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы и пероксидазы. Витамин В₆ повышает в мышцах содержание креатина, играющего важную роль в процессе сокращения мышцы.

При повышенном содержании в пищевом рационе белка увеличивается потребность и использование витамина В₆, а при его недостатке могут развиваться явления В₆-гиповитаминоза.

Пиридоксин участвует также в жировом обмене. Окисление жиров, их синтез и другие процессы жирового обмена в значительной степени связаны с витамином В₆. Он повышает усвоение организмом ненасыщенных жирных кислот и принимает участие в синтезе арахидоновой кислоты. Пиридоксин при участии метионина способствует метилированию никотинамида.

Влияние на кроветворение и иммунитет. В работе Г. М. Покотиленко, проведенной на здоровых людях, а также собаках, было установлено следующее. Опыты на собаках выявили, что разовая доза пиридоксина, введенного внутримышечно из расчета 1,5 мг на 1 кг веса животного, вызывала увеличение количества эритроцитов и лейкоцитов. У людей разовые дозы пиридоксина не вызывали существенных изменений в картине крови. Введение пиридоксина внутримышечно испытуемым лицам и экспериментальным животным ежедневно в течение недели вызывало выраженное в различной степени увеличение как количества эритроцитов, так и общего количества лейкоцитов; наряду с этим отмечалось также увеличение процентного содержания гемоглобина. Содержание тромбоцитов не изменялось. В дальнейшем на протяжении 3—6 дней после прекращения введения пиридоксина морфологический состав крови возвращался к исходному уровню. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о стимулирующем действии пиридоксина на функцию кроветворных органов.

Витамин В₆ стимулирует лейкопоз при лейкопении на почве хронической интоксикации, вызываемой лекарственными препаратами (например, пираидоном), рентгеновыми лучами, некоторыми промышленными токсическими веществами (например, бензолом). Прекращение указанных воздействий и применение витамина В₆ приводят к увеличению содержания лейкоцитов в крови.

Г. М. Покотиленко
ликах благополучия
мозговое кровообраще
злом. У живо
ция картины п
мозга наступа
ной группе.
получавших п
мость и приба
ных животных
вождалось по
мозга. Введен
шало активно

Витамин В₆
мунитета при
И. Х. Пасечни
на клеточные
менные элемен
ском гепатите
тамин В₆ оказ
ственную сто
активность ле
чения пиридок
ление пиридо
гепатитом спо
тора естествен
ственном отно
сил макроорга

Влияние
мин В₆ в бо
желудочного
нормальной и
стимулирующ
цию желудка
введении пир
(М. С. Лама
ной секреции
напряжения,
ство желудоч

Витамин
цию печени.
ник показали
в дозах 25—

Г. М. Покотиленко подтвердил в эксперименте на кроликах благоприятное действие пиридоксина на костномозговое кроветворение при подостром отравлении бензолом. У животных, получавших пиридоксин, нормализация картины периферической крови и пунктата костного мозга наступала значительно быстрее, чем в контрольной группе, не получавшей пиридоксина. У животных, получавших пиридоксин, была более высокая выживаемость и прибавление в весе, чем у остальных отравленных животных. Отравление животного бензолом сопровождалось понижением активности аминотрансфераз костного мозга. Введение пиридоксина значительно быстрее повышало активность аминотрансфераз.

Витамин В₆ способствует развитию естественного иммунитета при некоторых патологических состояниях. И. Х. Пасечник и соавторы изучили влияние пиридоксина на клеточные факторы естественного иммунитета и форменные элементы крови при экспериментальном токсическом гепатите у крыс. Установлено в динамике, что витамин В₆ оказывает нормализующее влияние на количественную сторону гемо- и лимфопоэза. Фагоцитарная активность лейкоцитов также возрастала в процессе лечения пиридоксином. Авторы приходят к выводу, что введение пиридоксина животным с острым токсическим гепатитом способствует нормализации клеточного фактора естественного иммунитета в количественном и качественном отношении, т. е. повышению уровня защитных сил макроорганизма, его реактивности.

Влияние на органы пищеварения. Витамин В₆ в большинстве случаев повышает кислотность желудочного содержимого при исходной пониженной, нормальной и повышенной кислотности, т. е. оказывает стимулирующее действие на кислотообразующую функцию желудка. Это действие наблюдается при пероральном введении пиридоксина и отсутствует при внутривенном (М. С. Ламанская). В отношении показателей желудочной секреции, изучавшейся путем измерения часового напряжения, такой закономерности не получено: количество желудочного содержимого не увеличивалось.

Витамин В₆ стимулирует желчеотделительную функцию печени. Н. И. Вальчук, Н. П. Скакун, И. Х. Пасечник показали в эксперименте на собаках, что пиридоксин в дозах 25—75 мг при внутримышечном или внутривен-

ном введении вызывает увеличение секреции желчи, небольшое снижение в ней концентрации холатов и билирубина, но не оказывает влияния на билирубиновыделительную функцию печени. Авторы на собаках с моделью острого токсического гепатита, с деструктивно-дистрофическими процессами в паренхиме печени и изменениями со стороны мезенхимы в виде очаговой круглоклеточной инфильтрации перипортальной ткани (преимущественно вокруг междольковых желчных протоков) установили, что применение с лечебной целью витамина В₆ приводит к некоторой нормализации структуры печени животных, снижению степени выраженности дистрофических и некробиотических процессов. Со стороны мезенхимы органа наблюдается уменьшение, иногда до полного исчезновения, круглоклеточной инфильтрации и степени венозного полнокровия.

Влияние на фосфорную интоксикацию. Витамин В₆ препятствует резким нарушениям белкового, углеводного и жирового обмена, которые обычно имеют место при фосфорной интоксикации. Применение витамина В₆ способствует сохранению гликогена в печени и мышцах, сохранению нуклеиновых кислот, меньшему накоплению жира и холестерина, поддержанию нормального содержания жидкости в органах.

Влияние на D-авитаминоз. Активная роль витамина В₆ в обменных процессах нашла отражение в работе В. А. Завьяловой, изучавшей влияние витамина В₆ на восстановление обменных процессов при рахите. Применение витамина В₆ в комплексной терапии рахита оказало положительное действие на восстановление фосфорно-кальциевого обмена, на восстановление нарушенных обменных процессов в печени (белкового, аминокислотного, гликорегулирующей и антитоксической функций), на функциональное состояние центральной нервной системы, на динамику нарастания веса и др. В эксперименте было установлено благоприятное действие витамина В₆ на показатели минерального состава крови животных, находившихся на рахитогенной диете. Животные, получавшие на этом фоне витамин В₆, имели показатели неорганического фосфора в крови, аналогичные животным, получавшим обычную диету.

Влияние на последствия рентгеновского облучения. Рентгеновское облучение может понижать

активность
повторном
мины групп
витамин В₆
этой групп
нарушенны

Всасывание

Витамины

ганизме в

Всасываю

в различн

вновь свя

пиридокси

почках, сер

и селезенк

знер), что

пиридокси

нормально

ших доз. Е

преимуще

лоты, част

ляемой с

колеблетс

5 мг, по д

Показа

служить

после наг

ле введе

должно

недостат

может б

Урове

составля

Для

зуется т

дующим

кислоты

ной моч

в качест

ной нед

дуктов,

активность многих ферментных систем, особенно при повторном и интенсивном облучении, для которых витамины группы В служат коферментами. В этом случае витамин В₆ (так же, как и некоторые другие витамины этой группы) может способствовать восстановлению нарушенных ферментных систем.

Всасывание и обмен

Витамин В₆ содержится в пищевых продуктах и в организме в основном в связанном с белками состоянии. Всасываясь в тонком кишечнике, витамин В₆ поступает в различные органы (в основном в печень и почки), где вновь связывается с белками. Наибольшее количество пиридоксина находится в печени, меньшее — в мышцах, почках, сердце, мозгу и самое малое — в надпочечниках и селезенке. Экспериментально установлено (Э. Б. Певзнер), что печень не депонирует избыточно введенный пиридоксин: уровень его в печени не повышается выше нормального, несмотря на парентеральное введение больших доз. Выделение витамина В₆ у человека происходит преимущественно (85%) в виде 4-пиридоксиновой кислоты, частично в виде пиридоксина. Количество выделяемой с мочой за сутки 4-пиридоксиновой кислоты колеблется по нашим данным у здоровых людей от 3 до 5 мг, по данным Е. В. Богдановой от 1,44 до 4,21 мг.

Показателем состояния обмена витамина В₆ может служить выделение 4-пиридоксиновой кислоты с мочой после нагрузки витамином В₆. У здорового человека после введения внутривенно 50 мг пиридоксина с мочой должно выделиться от 4,5 до 10 мг, при В₆-витаминной недостаточности выделение 4-пиридоксиновой кислоты может быть значительно меньше, вплоть до нуля.

Уровень витамина В₆ в сыворотке у здоровых людей составляет от 0,020 до 0,025 γ/мл (В. А. Алферова).

Для изучения состояния обмена витамина В₆ используется также проба с нагрузкой триптофаном и последующим определением в суточной моче ксантуреновой кислоты. Содержание более 50 мг этой кислоты в суточной моче после приема 10 г триптофана расценивается в качестве косвенного показателя состояния В₆-витаминной недостаточности. Чем больше имеется в пище продуктов, содержащих триптофан (например, творог), тем

соответственно больше расходуется в организме для расщепления триптофана витамина В₆ и при ограниченном его поступлении с пищей могут развиваться явления В₆-витаминной недостаточности.

Ю. Ф. Удалов и Н. А. Челнокова подтвердили, что при увеличенном содержании витамина В₆ в пищевом рационе повышается суточное выделение с мочой 4-пиридоксиновой кислоты.

При профессиональной нагрузке (полет, длительное пребывание на высоте, воздействие вибрации) наблюдается снижение выведения с мочой 4-пиридоксиновой кислоты. Авторы полагают, что это связано с увеличением расхода, а следовательно, и потребности организма в витамине В₆ под влиянием нагрузки.

Изучение обмена витамина В₆ при различных патологических состояниях проводилось путем изучения содержания его в крови, определения выделения 4-пиридоксиновой кислоты с мочой и ксантуреновой кислоты с мочой после нагрузки 10 г DL-триптофана.

При болезнях печени и желчного пузыря. При сопоставлении уровня содержания витамина В₆ в сыворотке (В. А. Алферова) и выделения ксантуреновой кислоты с мочой при нагрузке триптофаном (И. М. Раскин) у больных хроническим гепатитом, перенесших болезнь Боткина, было установлено, что после нагрузки триптофаном у больных, выделявших ксантуреновую кислоту (134 ± 16 мг), был обнаружен более низкий уровень витамина В₆ в сыворотке крови, чем у больных, не выделявших ксантуреновую кислоту. Таким образом, оба показателя — повышенная ксантуренурия и пониженная концентрация витамина В₆ в крови — подтверждали состояние недостаточности этого витамина у больных хроническим гепатитом после болезни Боткина.

Изменения в обмене витамина В₆ у больных болезнью Боткина имеют несколько иной характер. У большинства обследованных нами больных нарушался обмен вводимого перорально триптофана, что проявлялось повышенным выделением с мочой ксантуреновой кислоты, указывающим на патологические изменения в обмене витамина В₆. Вместе с тем было отмечено, что уровень пиридоксина в сыворотке крови и выделение 4-пиридоксиновой кислоты с мочой находятся в пределах нормы.

Таким образом, триптофан-ксантуреновая проба позволяет выявить у больных болезнью Боткина патологические изменения в обмене витамина В₆, не обнаруживаемые определением пиридоксина в сыворотке крови и 4-пиридоксиновой кислоты в суточной моче. Несоответствие между результатами триптофан-ксантуреновой пробы и нормальными показателями содержания пиридоксина в крови и 4-пиридоксиновой кислоты в моче можно объяснить нарушением фосфорилирования у больных болезнью Боткина; как известно, превращения введенного триптофана осуществляются при участии фосфорилированных производных пиридоксина.

Было также установлено, что во время и после лечения витамином В₆ уровень пиридоксина в сыворотке крови и экскреции 4-пиридоксиновой кислоты с мочой выше, чем у больных, не получавших витамина В₆. При повышении уровня пиридоксина в сыворотке крови и выделения 4-пиридоксиновой кислоты с мочой выше нормы улучшаются показатели триптофан-ксантуреновой пробы, а при обычном комплексном лечении без витамина В₆ триптофан-ксантуреновая проба оставалась без изменения, что говорит о наличии взаимосвязи между обогащением организма витамином В₆ и показателями триптофан-ксантуреновой пробы.

Мы выявили также патологические изменения в обмене витамина В₆ у больных хроническим холециститом, заключающиеся в низкой экскреции 4-пиридоксиновой кислоты с мочой, на всем протяжении комплексного лечения, включавшего также тетрациклин, несмотря на последующее парентеральное введение в течение 15—20 дней витамина В₆ по 50 мг в сутки.

При болезнях желудка и кишечника. При изучении обмена витамина В₆ у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки нами было отмечено нормальное содержание пиридоксина в сыворотке крови и уринарная экскреция 4-пиридоксиновой кислоты. Через 24 часа после окончания лечения витамином В₆ содержание его в сыворотке крови и выделение с мочой было повышено по сравнению с исходными данными, и через 72 часа эти показатели снижались, оставаясь все же в пределах верхней границы нормы. При изучении обмена витамина В₆ у больных хроническим колитом различной этиологии нами было выявлено,

что содержание витамина В₆ в сыворотке крови находилось в пределах нормальных показателей (в среднем $0,0268 \pm 0,0027$ γ/мл), а уринарная экскреция 4-пиридоксиновой кислоты была значительно ниже нормы ($1,35 \pm 0,05$ мг).

При злокачественных новообразованиях. Нами отмечено пониженное содержание у больных раком желудка пиридоксина в крови как до операции ($0,014 \pm 0,0075$ γ/мл), так и после нее ($0,015 \pm 0,0018$ γ/мл). Одновременно было выявлено повышение экскреции с мочой 4-пиридоксиновой кислоты. Так, до операции больные выделяли с мочой $1,92 \pm 0,12$ мг 4-пиридоксиновой кислоты за сутки, после операции — $2,31 \pm 0,11$ мг. Таким образом, удаление злокачественной опухоли, по-видимому, способствовало улучшению обмена витамина В₆, приближению суточной уринарной экскреции 4-пиридоксиновой кислоты к нормальному уровню.

Ряд авторов установил пониженное выделение с мочой и пониженное содержание в крови пиридоксина у больных злокачественными опухолями.

Н. В. Корхов выявил низкое выделение с суточной мочой пиридоксина у онкологических больных по сравнению со здоровыми людьми и выздоравливающими после хирургического лечения (по поводу грыжи, аппендицита). После введения 50 мг пиридоксина у больных со злокачественными новообразованиями выделялось за сутки в среднем 1,35% от нагрузочной дозы, в то время как у выздоравливающих выделялось в среднем 4,5% от нагрузочной дозы, т. е. в 3 раза больше. Таким образом, у больных со злокачественными опухолями имеется значительно бóльшая, чем у здоровых людей, задержка введенного пиридоксина. Автор приходит к выводу, что низкий уровень выделения с мочой пиридоксина является достаточно характерным для онкологических больных, хотя и не является для них чем-то специфическим.

Williams исследовал уровень витаминов группы В в нормальной и раковой ткани; оказалось, что нормальная ткань человека содержит 0,52 γ/г пиридоксина, а раковая ткань — 0,11 γ/г, что составляет 21% по отношению к нормальной ткани. У крысы нормальная ткань содержала 0,87 γ/г, а раковая ткань 0,196 γ/г пиридоксина.

Эти данные нашли подтверждение в работе Daniel и Scharigo, изучавших содержание витамина В₆ в различных органах и опухолях и установивших значительно более низкий уровень содержания витамина В₆ в опухоли, чем в нормальных органах. Таким образом, можно предположить, что у больных злокачественными образованиями нарушается обмен витамина В₆, а сама опухоль содержит значительно меньше витамина В₆, чем нормальная ткань.

При остром лейкозе. З. П. Чинова, изучавшая у детей, больных острым лейкозом, обмен триптофана, установила значительные нарушения его и положительное влияние витамина В₆ на обмен триптофана; при этом нормализация обмена часто совпадала с периодом ремиссии заболевания.

При болезнях почек. Наблюдения Н. И. Гилуновой установили, что у больных брайтовой болезнью (при остром и хроническом гломерулонефрите) наблюдается пониженное содержание витамина В₆ в сыворотке крови и значительно пониженная экскреция с мочой 4-пиридоксиновой кислоты. Парентеральное введение 50 и 100 мг пиридоксина однократно, а также в течение 10—20 дней вызывает значительное повышение экскреции с мочой 4-пиридоксиновой кислоты через 24 часа после однократного введения или проведенного курса инъекций пиридоксина. Через 72 часа содержание 4-пиридоксиновой кислоты снижается до первоначального уровня в обоих случаях, а при однократном введении пиридоксина в ряде случаев даже ниже первоначального уровня. Таким образом, даже длительное парентеральное введение витамина В₆ через 72 часа не отражается на состоянии обмена этого витамина, характерного пониженными показателями содержания пиридоксина в сыворотке крови и выделения 4-пиридоксиновой кислоты с мочой.

Н. И. Гилунова не установила зависимости между формой течения заболевания, выделительной функцией почек и клубочковой фильтрацией и изменениями в содержании витамина В₆ в сыворотке крови и экскрецией 4-пиридоксиновой кислоты с мочой.

При ревматизме. Нарушение обмена триптофана у больных ревматизмом в активной фазе выявлено И. А. Рывкиным и С. А. Судаковой. Повышенная экскре-

ция ксантуреновой кислоты наблюдалась преимущественно у больных с суставной и сердечно-суставной формами ревматизма с бурно протекавшей воспалительной реакцией со стороны суставов и не зависела от наличия и степени недостаточности кровообращения. Экскреция ксантуреновой кислоты оказалась значительно выше у больных, получавших пенициллин, чем у не получавших этого антибиотика. По-видимому, введение пенициллина усиливает состояние В₆-витаминной недостаточности. Это подтверждается также установленным авторами фактом, что применение витамина В₆ (наряду с противоревматическими и кардиальными средствами) снижает или ликвидирует выделение ксантуреновой кислоты с мочой при отмене пенициллина.

При рентгеновском облучении. Рентгеновское облучение вызывает патологические сдвиги в обмене витамина В₆. Т. А. Главинской и В. С. Сахаровой было показано в эксперименте, что локальное облучение кожи животного в дозе 50 г вызывает увеличение выделения ксантуреновой кислоты после нагрузки триптофаном, наиболее выраженное в первые 2 часа. Нормализация этого показателя наступает лишь через 2 недели. Аналогичные данные получены у больных, подвергавшихся рентгенотерапии (М. В. Ольховская и др.).

При туберкулезе. Длительное применение фтивазида, являющегося антагонистом витамина В₆, а также циклосерина у больных туберкулезом может привести к явлениям недостаточности витамина В₆.

Л. И. Вильнянский и сотрудники, изучая обмен витамина В₆ методом триптофан-ксантуреновой пробы и определения 4-пиридоксиновой кислоты в моче у больных туберкулезом, отметили, что проведение антибактериальной терапии с применением фтивазида на протяжении 3—7 месяцев довольно часто (приблизительно у половины больных) неблагоприятно влияет на обмен витамина В₆. Выявленные у части больных нарушения обмена витамина В₆ до лечения не зависят от клинической формы туберкулеза, а обычно имеют место при тяжело протекающем туберкулезном процессе с распадом и интоксикацией, чаще в начале заболевания или в фазе вспышки. М. С. Бояршинова и Э. С. Степанян подчеркивают, что пониженная экскреция 4-пиридоксиновой кислоты и повышенная ксантуренурия после нагрузки триптофаном

чаще всего за
Лечение прот
сти фтивазида
влиянии на т
жением ксан
доксиновой к
у некоторых
новой кисло
всего выявл
заболеваний
чени. Поэто
зид и цикло
пии нет нео
предлагают
ного действи
мент обостре
изменениях
торные данн
ной недоста

К нескол
кова, иссле
триптофан-к
формами ж
Нарушения
лишь у 7
фтивазидом
в обмене ви
Лечение бол
парентераль
ло к нормал
Механиз
вышеизлож
и Г. А. Сми
и тубазида
кислоты) на
лоты. Был
влияние раз
новой кисло
дом сопров
4-пиридокс
тубазида зн
экскрецию.
никотиновой

7 с. м

чаще всего зависят от тяжести туберкулезного процесса. Лечение противотуберкулезными препаратами, в частности фтивазидом и циклосерином, при благоприятном их влиянии на туберкулезный процесс сопровождается снижением ксантуренурии и повышением выделения 4-пиридоксиновой кислоты. Авторы считают, что наблюдаемое у некоторых больных снижение выделения 4-пиридоксиновой кислоты на фоне эффективного лечения чаще всего выявляется при возникновении интеркуррентных заболеваний или при функциональных изменениях в печени. Поэтому у больных, хорошо переносящих фтивазид и циклосерин, при эффективности проводимой терапии нет необходимости применять пиридоксин. Авторы предлагают назначать пиридоксин для устранения побочного действия фтивазида и циклосерина, а также в момент обострения заболевания или при функциональных изменениях в печени у тех больных, у которых лабораторные данные свидетельствуют о наличии В₆-витаминной недостаточности.

К несколько другим выводам приходит Г. Я. Корплякова, исследовавшая обмен пиридоксина, применяя триптофан-ксантуреновую пробу у 22 детей с активными формами железисто-легочного и легочного туберкулеза. Нарушения обмена витамина В₆ до лечения выявлены лишь у 7 из 22 больных. После длительного лечения фтивазидом (в течение 1½—10 месяцев) нарушения в обмене витамина В₆ были уже у 20 из 22 больных. Лечение больных витамином В₆ (по 10—50 мг в сутки) парентерально в течение 10 дней, как правило, приводило к нормализации обмена витамина В₆.

Механизм этого благоприятного действия в свете вышеизложенного еще не вполне ясен. Э. С. Степанян и Г. А. Смирнов изучали влияние фтивазида, метазидида и тубазидида (производные гидразидида изоникотиновой кислоты) на выделение с мочой 4-пиридоксиновой кислоты. Было установлено неодинаковое по характеру влияние различных производных гидразидида изоникотиновой кислоты на обмен витамина В₆. Лечение фтивазидом сопровождалось увеличением уринарной экскреции 4-пиридоксиновой кислоты, в то время как применение тубазидида значительно, а метазидида умеренно снижало ее экскрецию. При высокой концентрации гидразидида изоникотиновой кислоты в крови и моче его повышенное

разложение и недостаточное ацетилирование сопровождались понижением выделения 4-пиридоксиновой кислоты.

Наиболее высокая концентрация активного гидразида наблюдалась при лечении тубазидом, поэтому при применении этого препарата наблюдалось наиболее выраженное снижение экскреции 4-пиридоксиновой кислоты. Это явление было в меньшей мере выражено для метазиды и совершенно не существенно для фтивазиды, поскольку он медленно всасывается в кишечнике и дает постоянную, но относительно низкую концентрацию активного гидразида в крови.

Вопрос о взаимодействии между фтивазидом и другими производными изоникотиновой кислоты и витамином В₆ не может считаться решенным и подлежит дальнейшему изучению.

Приведенные выше исследования указывают на то, что при ряде болезней (острый и хронический гепатит, хронический колит, острый и хронический гломеруло-нефрит, ревматизм в активной стадии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулез, рак, лучевая интоксикация и др.) наблюдаются нарушения в обмене витамина В₆, выявляемые лабораторным исследованием. Клинические симптомы, которые можно было бы трактовать как явления В₆-гиповитаминоза, не были обнаружены у больных. Выявленные нарушения в обмене ликвидируются в большинстве случаев при введении витамина В₆.

Сопоставление показателей обмена витаминов В₆ — содержание этого витамина в крови, уринарная экскреция 4-пиридоксиновой кислоты, метод нагрузки и триптофан-ксантуреновая проба показывают, что при изучении обмена витамина В₆ не следует ограничиваться одним показателем, особенно содержанием пиридоксина в крови, а необходимо по возможности пользоваться и другими.

Потребность в витамине В₆ и содержание его в пищевых продуктах

Суточная потребность человека в витамине В₆ составляет для взрослого 2 мг, для беременной женщины и кормящей 4 мг и от 0,5 до 2 мг для ребенка. Как

видно из табл.
ного рациона и
крупы и др.) по
быть легко усво-

Витамин В₆
ном с пищей
рофлорой киш-
ственной роли
тамине.

Потребность
и кормящих
плод, а затем
запасы этого

Содержа

Пищевые прод

Бобы зеленые

Горох зеленый

Картофель

Капуста кочан

Салат кочанный

Кукуруза (зер

Соевые бобы з

»

Томаты

Лук зеленый

Груши

Апельсины

Ячмень (зерно

Пшеничные от

Пшено (зерно)

Рис, цельное

Рис полирова

» отруби

Земляной оре

видно из табл. 5, при наборе обычных продуктов суточного рациона питания (мясо, рыба, молоко, хлеб, овощи, крупа и др.) потребность человека в витамине В₆ может быть легко удовлетворена.

Витамин В₆ поступает в организм человека в основном с пищей. Частично витамин В₆ синтезируется микрофлорой кишечника, однако этот синтез не играет существенной роли в обеспечении потребности в этом витамине.

Потребность в витамине В₆ повышается у беременных и кормящих женщин, так как сначала развивающийся плод, а затем новорожденный, по-видимому, истощает запасы этого витамина в организме матери.

Таблица 5

Содержание витамина В₆ в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание витамина В ₆ в мг на 100 г продукта	Пищевые продукты	Содержание витамина В ₆ в мг на 100 г продукта
Бобы зеленые	0,55	Молоко цельное	0,065
Горох зеленый	0,1	Сыр жирный	0,065
Картофель	0,2	Яйцо, цельное	0,22
Капуста кочанная	0,1	» желток	0,45
Салат кочанный	0,2	Мясо крупного рога- того скота	0,9
Кукуруза (зерно)	1,0	Печень крупного рога- того скота	0,8
Соевые бобы зрелые	0,9	Почки крупного рога- того скота	0,4
» » зеленые	0,35	Телятина	0,5
Томаты	0,06	Баранина, мясо	0,3
Лук зеленый	0,06	Баранья печень	1,2
Груши	0,23	Печень свиньи	0,5
Апельсины	0,08	Курица, мясо	0,8
Ячмень (зерно)	0,8—2,3	Треска	0,35
Пшеничные отруби	2,5	Печень трески	3,0
Пшено (зерно)	0,8	Икра трески	2,5
Рис, цельное зерно	0,7	Семга	0,35
Рис полированный	0,2	Сельдь	0,16
» отруби	2,0	Дрожжи сухие пив- ные	4,0—5,7
Земляной орех	0,3	Дрожжи пекарские	0,62—0,7

Витамин В₆ находится во многих пищевых продуктах растительного и животного происхождения, но в каждом из них (за исключением сухих пивных дрожжей) его содержится сравнительно немного; однако пища в целом покрывает потребность человека в витамине В₆.

ТОКСИЧНОСТЬ

Пиридоксин почти не токсичен. Крысы, кролики и собаки хорошо переносят пиридоксин в количестве до 1 г на 1 кг веса. Для крысы доза из расчета 4 г на 1 кг является токсичной при парентеральном введении и 3 г на 1 кг — при внутривенном введении.

У человека наблюдались заболевания кожи при суточных дозах от 250 до 500 мг, а также головокружение и конвульсии, потребовавшие прекращения лечения. При дозах от 50 до 200 мг в сутки осложнений не наблюдалось.

В₆-АВИТАМИНОЗ

Отсутствие витамина В₆ в пищевом рационе подопытных крыс вызывало так называемую крысиную пеллагру. Заболевание это проявлялось в виде отеочной формы дерматита на лапках, чаще всего передних, а затем кончиках ушей, носа и хвоста. Однако наиболее существенным признаком недостаточности витамина В₆ в эксперименте является остановка роста молодых животных, выкармливавшихся на диете, содержащей известные витамины, но лишенной витамина В₆, и восстановление роста после введения в рацион питания этого витамина.

Длительный недостаток витамина В₆ в пище в эксперименте способствует развитию жировой инфильтрации печени. У животных (обезьян), получавших в течение ряда месяцев диету с недостаточным содержанием витамина В₆, развивались явления гипохромной микроцитарной анемии, изменения со стороны кожи и выраженный атеросклероз с преимущественным поражением коронарных сосудов.

По-видимому, развитие гипохромных анемий в ряде случаев связано с нарушением обмена аминокислот на почве пиридоксиновой недостаточности. Эти анемии не поддаются лечению ни витамином В₁₂, ни фолиевой кислотой и проходят после применения витамина В₆.

Существование
минной недоста
по всей вероя
на жировой о
По наблюд
находившихс
витамина В₆
судов, нап
Эти изменен
На этом ос
что в возник
ет недостат
Явления
шиеся в эк
человека.
в пищевых
не выявляе
Явления
риканский
дям с эк
являющего
чего и воз
При В
ная раздр
ния при х
реподобн
потеря а
поражени
после вве
ЛЕЧЕБН
При
атероск
незначи
нем на
доксина
снижен
ное при
По
по 50
чению
ся под

Существенное значение имеет вопрос о роли В₆-витаминной недостаточности в развитии атеросклероза, что, по всей вероятности, связано с влиянием этого витамина на жировой обмен.

По наблюдениям Rinchart и Greenberg, у обезьян, находившихся на диете с недостаточным содержанием витамина В₆, развивались склеротические изменения сосудов, наиболее выраженные в коронарных артериях. Эти изменения были сходны с атеросклерозом человека. На этом основании авторы высказали предположение, что в возникновении атеросклероза известную роль играет недостаточность в пище витамина В₆.

Явления В₆-витаминной недостаточности, наблюдавшиеся в эксперименте на животных, нехарактерны для человека. Так как витамин В₆ широко распространен в пищевых продуктах, то в обычных условиях у человека не выявляется В₆-авитаминоз.

Явления В₆-авитаминоза у человека наблюдал американский ученый Vilter при введении подопытным людям с экспериментальной целью дезоксипиридоксина, являющегося антагонистом витамина В₆, в результате чего и возникали явления В₆-авитаминоза.

При В₆-авитаминозе у человека отмечались повышенная раздражительность, мышечная слабость и затруднения при ходьбе, головокружение, иногда судороги, себорееподобные изменения кожи, иногда боль в животе, потеря аппетита, тошнота, воспаление слизистой языка, поражение красной каймы губ. Эти симптомы исчезали после введения витамина В₆.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При атеросклерозе. Failey вводил больным атеросклерозом по 400 мг пиридоксина в день и получил незначительное снижение гиперхолестеринемии, в среднем на 5%. С. Д. Шейх-Али применял 200—500 мг пиридоксина в сутки внутривенно и установил небольшое снижение уровня холестерина в крови, более выраженное при исходном высоком его содержании в крови.

По данным В. И. Бобковой, применение пиридоксина по 50 мг в сутки в течение 10 дней приводило к увеличению содержания лецитина в крови у всех находившихся под наблюдением больных. Содержание β-липопроте-

идов в сыворотке крови снижалось у 66% больных в среднем на 7,3%. Снижение процента β -липопротеидов сопровождалось повышением показателя лецитин-холестерина. Назначение в течение такого же срока пиридоксина в дозе 100 мг в сутки способствовало повышению уровня лецитина у 75% больных, причем только у половины из этого числа больных увеличение было более 10% по отношению к исходному уровню. Дальнейшее введение этим больным пиридоксина в дозе 100 мг вызывало еще большее повышение уровня лецитина у 60% больных; у остальных содержание лецитина в крови оставалось без изменений или несколько снижалось.

Отмеченные благоприятные сдвиги показателей липидного обмена у значительного большинства больных коронарным атеросклерозом (а также литературные данные) позволили авторам прийти к выводу о целесообразности назначения этим больным с лечебно-профилактической целью одного пиридоксина или в комбинации с витаминами B_{12} и фолиевой кислотой, поскольку эти витамины также способствовали улучшению показателей липидного обмена.

При болезни Боткина и хроническом гепатите. Положительный эффект получен при применении витамина B_6 в комплексной терапии болезни Боткина; он способствует улучшению нарушенных антитоксической, гликорегулирующей и пигментной функций печени, состава белков сыворотки крови; улучшается самочувствие больных, ускоряется обратное развитие желтухи, уменьшаются размеры печени и т. д. (С. М. Рысс, С. М. Тевелев, И. Б. Лихциер и др.).

При изучении влияния витамина B_6 на некоторые функции печени при болезни Боткина мы не установили заметного различия в показаниях функциональных проб у больных, получавших обычную комплексную терапию (диета, глюкоза внутривенно, липокаин, панкреатин, сернокислая магнезия, хлористый кальций и др.), и при дополнительном введении к указанной комплексной терапии витамина B_6 в дозах 25 и 50 мг в сутки на протяжении 2—3 недель.

На основании данных по содержанию в сыворотке крови билирубина, негемоглобинного железа, общего белка и белковых фракций, холестерина, а также по сулемо-воосадочной пробе не удалось выявить различия между

большими, получавшими витамин В₆ и не получавшими его. Не было отмечено влияния этого витамина на активность альдолазы, аспартат- и аланин- трансаминазы; по-видимому, активность трансаминазы при болезни Боткина зависит от состояния некробиотических процессов в печени, а не от введения витамина В₆. Не было выявлено различия в содержании витамина В₁₂ у больных, получавших витамин В₆ и не получавших его. Как известно, при болезни Боткина наблюдается повышенное содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови и снижение его содержания по мере обратного развития заболевания и выздоровления. Поэтому данный показатель может в известной мере расцениваться как признак положительного или отрицательного влияния того или иного метода лечения.

Полученное различие в результатах исследования функциональных проб печени с другими авторами (С. М. Рысс, И. Б. Лихциер и А. Я. Арипов) можно объяснить тем, что результаты лечения витамином В₆ в сочетании с комплексной терапией сопоставлялись с результатами применения только комплексной терапии. Возможно, что комплексная терапия сама по себе также была достаточно эффективна, поэтому существенного различия в упомянутых функциональных пробах печени между обеими группами не было отмечено.

Положительное действие пиридоксина установлено при хроническом гепатите, развившемся после болезни Боткина. Поэтому целесообразно применение витамина В₆ в комплексной терапии при затянувшихся случаях этого заболевания и при хронических гепатитах (после болезни Боткина).

Пиридоксин применяется парентерально (внутримышечно и подкожно) по 25—50 мг в сутки в течение 2—4 недель. Однако вопрос о дозировках препарата, способах введения подлежит дальнейшему изучению.

При гастритах. Витамин В₆ усиливает кислотообразующую функцию желудочных желез, поэтому рекомендуют применять его при гастритах с секреторной недостаточностью, главным образом при гипацидных состояниях (М. С. Ламанская). При наличии гистаминрефрактерной ахилии применение витамина В₆ для воздействия на секреторную функцию желудка нецелесообразно.

Применение витамина В₆ в комплексной терапии хро-

нического холецистита и хронического колита различной этиологии может быть обосновано наблюдаемыми у больных нарушениями в обмене пиридоксина при этих заболеваниях. Проведенные нами наблюдения выявили, что парентеральное введение витамина В₆ способствует нормализации обмена этого витамина у больных, в особенности при лечении антибиотиками, и вместе с тем, по-видимому, повышает эффективность терапии.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Изучая влияние витамина В₆ в сочетании с комплексной терапией на больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, мы установили, что состояние больных улучшалось, постепенно проходили диспепсические явления, у части больных наблюдалось улучшение функций кишечника, уменьшались явления сопутствующего гепатита, прибавка в весе в среднем у больных составляла 2,1 кг. Вместе с тем не было отмечено отчетливого влияния витамина В₆ на болевой синдром. По рентгенологическим данным, уменьшение секреторного слоя и сохранение нормального слоя было у 76% больных, эвакуация бария из желудка ускорялась или оставалась нормальной у 90% больных. Не было выявлено при лечении витамином В₆ отчетливой закономерности в изменении кислотности желудочного содержимого, исследовавшегося фракционным способом с введением в качестве раздражителя капустного отвара.

Значительный интерес представляет вопрос о частоте заживления язвенного дефекта, установленного при рентгенологическом обследовании по симптому исчезновения ниши. Исчезновение ниши после комплексного лечения в сочетании с витамином В₆ наблюдалось у 82% больных, что позволяет признать этот показатель достаточно благоприятным. Отсутствие закономерности в изменениях кислотности желудочного содержимого, исследованное в начале и в конце лечения, может быть объяснено тем, что наряду с витамином В₆, применение которого, по данным М. С. Ламанской, повышает кислотность желудочного содержимого, применялась комплексная терапия, включавшая полупостельный режим, диету (1-й стол по характеристике клиники лечебного питания), прием соды, магнезиальных препаратов, раствора атропина. Очевидно, комплексная терапия способствовала нормализации желудочной секреции.

При ту
лящегося
может вызв
При длите
ших дозир
периферий
нием пири
не наступи
Для про
разно при
зида (или
одновремен
При а
чения пир
пова полу
у детей пе
анемией и
менение
количеств
изменений
муле, тро
шие резул
мином В₆
зиями, а
При лече
крови на
в весе. Н
применен
ровках: у
второго
Курс леч
ченных
тивности
внутри
разно пр
противо
В. А.
субтроп
микроци
кровотв
ке кров
эффект
37%. Ко

При туберкулезе. Применение фтивазида (являющегося антагонистом витамина В₆) при туберкулезе может вызвать развитие В₆-витаминной недостаточности. При длительном использовании этого препарата в больших дозировках у больных иногда развиваются явления периферийного неврита, которые ликвидируются введением пиридоксина по 100—200 мг ежедневно, если еще не наступили необратимые явления.

Для профилактики периферийного неврита целесообразно при длительном назначении больших доз фтивазида (или других производных изоникотиновой кислоты) одновременно вводить пиридоксин по 50 мг ежедневно.

При анемии. Имеются данные о возможности лечения пиридоксином некоторых форм анемии. Д. Н. Попова получила положительный терапевтический эффект у детей первых двух лет жизни, больных гипохромной анемией и гипотрофией (с выраженной анемией). Применение витамина В₆ у 50 больных из 55 увеличило количество эритроцитов, затем гемоглобина (у 39 из 55); изменений в количестве лейкоцитов и лейкоцитарной формуле, тромбоцитов и ретикулоцитов не произошло. Лучшие результаты получены при комбинации лечения витамином В₆ с двукратными или трехкратными гемотрансфузиями, а в некоторых случаях с препаратами железа. При лечении витамином В₆ наряду с улучшением состава крови наблюдалось улучшение аппетита и нарастание в весе. Наиболее эффективные результаты получены от применения витамина В₆ в следующих суточных дозировках: у детей первого полугодия жизни — 40—50 мг, второго полугодия — 60—80 мг, 1—2 лет — 100 мг. Курс лечения 14—21 день и более в зависимости от полученных результатов. Автор не выявил различия в эффективности лечения в зависимости от метода введения, внутримышечного или перорального, поэтому целесообразно применять препарат перорально, если нет к этому противопоказаний (срыгивание, рвота).

В. А. Гальцев изучал влияние витамина В₆ на течение субтропической анемии. Из 33 больных у 5 (с резким микроцитозом, гипохромией, нормобластическим типом кроветворения и низким содержанием железа в сыворотке крови) был получен значительный терапевтический эффект. Число эритроцитов увеличилось в среднем на 37%, количество гемоглобина — на 30% по отношению

к исходным данным, наблюдался ретикулоцитоз. В пункте костного мозга отмечалось умеренное повышение активности пролиферативной фазы эритропоэтического роста и ускорение темпа созревания ядерных стадий эритроцитов. У 5 из 24 больных введение пиридоксина вызывало умеренный ретикулоцитоз, возможно, связанный с В₆-витаминной недостаточностью у этих больных. У 19 больных не было отмечено положительных сдвигов в крови. Учитывая сложность патогенеза субтропических анемий, следует признать полученные результаты заслуживающими внимания и дальнейшего изучения.

При интоксикации бензолом. Положительные результаты получены при лечении витамином В₆ больных с хронической интоксикацией бензолом. У больных с легкой формой отравления применение витамина В₆ улучшало состав лейкоцитов, самочувствие больных, ликвидировало или уменьшало ряд симптомов заболевания (слабость, головная боль и другие нервные симптомы).

При алкоголизме. При алкоголизме показано внутривенное введение 10 мг пиридоксина (Лесоq и др.); при алкогольных невритах, алкогольных бредовых кризах ряд зарубежных авторов рекомендует вводить 500 мг пиридоксина, в том числе половину внутривенно и половину внутримышечно.

При кинетозах. Витамин В₆ может быть использован при различных кинетозах: морской болезни, автомобильной и летной; в тяжелых случаях — в комбинации с высокоэффективными антигистаминными препаратами.

При лучевой интоксикации. По данным клинических наблюдений, витамин В₆ можно применять также, как и другие витамины группы В, с профилактической целью больным, при воздействии больших доз рентгеновых лучей или других видов проникающего излучения. Целесообразно применение пиридоксина при клинических проявлениях лучевой болезни. Пиридоксин назначают при лейкопениях, развившихся в результате лучевой интоксикации (например, после интенсивной рентгенотерапии), так как он способствует восстановлению нарушенного лейкопоеза. Однако ряд авторов придерживается взгляда об отсутствии эффективности от применения витамина В₆ при данной патологии. Вопрос остается нерешенным.

При хроническом нефрите. При изучении влияния витамина В₆ на течение болезни Брайта не было выявлено определенного терапевтического эффекта. Применение витамина В₆ не оказывало существенного влияния на гиперхолестеринемию. У части больных с выраженной гипо- и диспротеинемией длительное применение витамина В₆ вызывало увеличение количества белка сыворотки крови за счет увеличения глобулиновых фракций (Н. И. Гилунова).

В хирургической практике при токсикозах после наркоза. Витамин В₆ оказался эффективным средством для борьбы со рвотой, наступающей в послеоперационном периоде от действия наркоза. Однако лучший эффект достигается при применении всей группы витаминов В.

В акушерской практике. Положительное действие витамина В₆ при токсикозах беременности можно объяснить тем, что он входит в состав гистаминазы, а при ранних токсикозах гистаминазная активность снижается.

Повышенное содержание гистамина в свою очередь увеличивает потребность организма в пиридоксине.

Stephantschitz и Schreiner объясняют механизм лечебного действия витамина В₆ при анемиях (в результате токсикоза и аллергического состояния при беременности) тем, что он связывает избыток гистамина в организме.

По данным Wachstein и Gudaitis, во второй половине беременности женщины выделяют большие количества ксантуреновой кислоты после нагрузки триптофаном, а после нагрузки пиридоксином наблюдается пониженная по сравнению со здоровыми людьми уринарная экскреция 4-пиридоксиновой кислоты. Оба показателя свидетельствуют о возможности развития у беременных В₆-витаминной недостаточности, особенно при токсикозах беременности.

Небольшие дозы (10 мг), назначаемые внутрь и в некоторых случаях парентерально (подкожно или внутримышечно), вызывали положительное действие при токсикозах беременности. У женщин отмечалось уменьшение или прекращение кожного зуда, явлений глоссита, онемения пальцев рук, парестезии и боли в руках. При более тяжелых формах токсикоза беременности, сопровождающихся тошнотой и рвотой, введение 50—100 мг витамина

В₆ внутримышечно ликвидировало явления токсикоза (О. Н. Шляхтина, Dumont, Bourbon).

Витамин В₆ можно применять при выраженных токсикозах беременности по 50—100 мг в сутки внутрь или парентерально.

После исчезновения симптомов токсикоза дозу значительно уменьшают и в дальнейшем с профилактической целью витамин В₆ можно назначать по 5—10 мг ежедневно до конца беременности.

В возникновении В₆-витаминной недостаточности у беременных (кроме повышенной потребности в этом витамине) известное значение имеет иногда недостаточно обоснованный переход беременной женщины на молочно-растительную диету, содержащую меньше витаминов В₆.

При заболеваниях нервной системы. Витамин В₆ может быть применен для лечения больных паркинсонизмом после перенесенного энцефалита. Лучший терапевтический эффект наблюдался у больных с давностью заболевания до 3 лет. У больных, перенесших энцефалит более 5 лет и страдающих резко выраженными симптомами паркинсонизма, положительное действие витамина В₆ выражено слабее. При лечении витамином В₆ у больных отмечалось снижение мышечной ригидности, резкое уменьшение гиперкинезов, уменьшение общей скованности и заторможенности, исчезновение блефароспазма и симптома закатывания глаз, значительное нарастание эмоциональной подвижности, уменьшение сальности лица, уменьшение саливации, нормализация сна и значительное уменьшение и даже исчезновение различных вегетативно-сосудистых расстройств. Витамин В₆ следует применять перорально или парентерально по 100 мг в сутки в течение 1—3 месяцев, в зависимости от эффективности лечения.

Лечебные дозы и препараты витамина В₆.

Витамин В₆ выпускается в виде порошка, таблеток или ампульных препаратов. Порошок содержит 98,5% витамина В₆. Таблетки содержат 0,002 и 0,005 (для детей) и 0,01 (для взрослых) пиридоксина-гидрохлорида.

Ампульные препараты витамина В₆ изготавливают в виде 1, 2,5 и 5% раствора пиридоксина-гидрохлорида по

1 мл. При
ных и внут
Препара
по-профил
взрослым
в сутки. Ка
рально м
мости от в
мин В₆ мо
недели), в
фективност
использует
а при зат

1 мл. Применяются ампульные препараты для внутривенных и внутримышечных инъекций.

Препарат витамина В₆ назначают с лечебной и лечебно-профилактической целью внутрь и парентерально взрослым в дозах 10, 25, 50 и 100 мг, иногда 200 мг в сутки. Каждую из указанных доз при назначении перорально можно разделить на 2—3 приема. Дети в зависимости от возраста получают до 10—20 мг в сутки. Витамин В₆ можно применять от 1 до 3 месяцев (иногда 2 недели), в зависимости от характера заболевания и эффективности лечения. Таким образом, на курс лечения используется в среднем от 1,5 до 3—4 г пиридоксина, а при затяжных хронических заболеваниях — больше.

Витамин B_{12} (цианкобаламин)

ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В 1920 г. Whipple и сотрудники установили, что сырая печень ускоряет регенерацию эритроцитов при анемии, вызванной кровопусканием, а в 1925 г. он применил сырую печень для лечения больных злокачественным малокровием. В 1926 г. Minot и Murphy показали, что у больных злокачественной анемией, получавших 200 г сырой или слегка поджаренной печени, наступало явное улучшение в самочувствии, состоянии и постепенная нормализация картины крови.

В дальнейшем был получен и с успехом применен в клинике для лечения пернициозной анемии ряд препаратов из печени: печеночный экстракт, камполон, антианемин, гепатокрин и др. Однако химическая природа вещества, содержащегося в печени и оказывающего антианемическое действие, а также механизм его действия оставались невыясненными более 20 лет.

В 1948 г. Smith в Англии и Rickes в США выделили из сырой печени в чистом виде действующее начало — антианемическое вещество в виде игольчатых кристаллов темно-красного цвета. Это вещество было названо витамином B_{12} , или цианкобаламином, так как в состав его входит кобальт и циан.

Витамин B_{12} представляет собой сложное соединение. В его состав входит кобальт и соединенный с ним цианидный радикал (CN). Витамин B_{12} является первым природным органическим соединением, в составе которого обнаружен кобальт. Содержание кобальта в витамине B_{12} составляет 4,5%.

Химическая формула витамина B_{12} : $C_{63}H_{90}N_{14}O_{14}P\text{Co}$, витамин B_{12} является диэфиром фосфорной кислоты, в котором свободная кислотная группа фосфорной кисло-

ты нейтрализована одним положительным зарядом атома кобальта, который окружен 4 пирроловыми кольцами, содержащими в β -положении по одному четвертичному атому углерода. Витамин B_{12} имеет в своем составе 6 первичных и одну вторичную амидную группы.

В молекуле витамина B_{12} имеется нуклеотидная группировка, что позволяет рассматривать его в качестве кофермента. Нуклеотидная группировка обеспечивает связи со специфическими белками и возможность приобретения свойства того или иного фермента.

Микрофлора толстого кишечника у человека обладает способностью синтезировать витамин B_{12} , однако этот синтез практически не может быть использован организмом, так как всасывания витамина B_{12} в толстом кишечнике почти не происходит.

Наличие кобальта в молекуле витамина B_{12} позволило получить радиоактивный витамин B_{12} , меченный по кобальту Co^{60} и Co^{58} , и использовать этот препарат для изучения обмена витамина B_{12} в организме.

Химически чистый витамин B_{12} представляет собой игольчатые кристаллы темновато-красного цвета, без запаха и вкуса, хорошо растворимые в воде и солевых растворах. Растворы витамина B_{12} имеют сиренево-розовую окраску различной интенсивности, которая связана с большей или меньшей концентрацией витамина B_{12} ; окраска витамина B_{12} зависит от кобальта. Ампульные препараты витамина B_{12} изготавливаются на изотоническом растворе поваренной соли. Под действием света препарат теряет свою активность. Препараты витамина B_{12} хранятся в защищенном от света месте при комнатной температуре, длительный срок без значительного снижения своей активности. Аскорбиновая кислота способствует понижению активности витамина B_{12} .

Печеночные препараты и печень содержат очень малые количества витамина B_{12} и потому при болезни Аддисона — Бирмера должны применяться в значительных количествах. Например, препарат камполон содержит в 1 мл всего 1,3 γ , а антианемин — 0,6 γ витамина B_{12} . Было установлено, что содержание витамина B_{12} в печени незначительно, примерно 1 мг в 1 кг печени, т. е. в отношении 1 : 1 000 000, поэтому получение витамина B_{12} из печени являлось нецелесообразным. Синтез витамина B_{12} в природе осуществляется микроорганизмами,

бактериями, плесневыми грибами (актиномицетами). В результате изучения способности многих микроорганизмов к биосинтезу витамина B_{12} на различных питательных средах и в разных условиях были найдены наиболее эффективные способы получения этого витамина. В настоящее время кристаллический витамин B_{12} выделяют из культуральной жидкости некоторых плесневых грибов и используют этот метод для промышленного получения витамина B_{12} .

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Одним из основных свойств витамина B_{12} является его способность регулировать функцию кроветворных органов. Он является высокоактивным антианемическим веществом.

Витамин B_{12} обладает высокой метаболической активностью: Он принимает, по-видимому, участие в восстановлении дисульфидных групп в сульфгидрильные, в синтезе лабильных метильных групп, дезоксирибозидов, синтезе белка, в реакциях изомеризации.

Влияние на обмен белка. На основании изучения влияния витамина B_{12} на восстановление некоторых дисульфидных соединений в сульфгидрильную форму Dubnoff считал, что восстановлением гомоцистина в гомоцистеин, который легко присоединяет метильную группу, можно объяснить действие витамина B_{12} на синтез метионина.

Имеется ряд экспериментальных работ, подтверждающих участие витамина B_{12} в синтезе метильных групп. Так, например, установлено, что потребность подопытных животных (крысы, цыплята) в холине понижается, если в диете имеется достаточное количество метионина; при недостатке метионина подобное действие оказывает витамин B_{12} (Lascelles, Cross). Однако требуемое для этого количество холина должно быть в 1000 раз больше, чем количество витамина B_{12} , что указывает на каталитическую роль этого витамина.

Так как метионин не может быть заменен гомоцистеином, роль витамина B_{12} должна сводиться к реакции метилирования последнего (В. Н. Букин). Таким образом, витамин B_{12} участвует в синтезе метильных групп, однако к реакции их переноса он, по-видимому, не имеет

прямого отношения. Недостаточность в витамине B_{12} не влияет на реакции трансметилирования (Arnstein).

Витамин B_{12} участвует в синтезе дезоксирибозидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты, что доказано экспериментально (Lascelles, Cross). Однако механизм его участия в упомянутом синтезе остается неизвестным.

Витамин B_{12} наряду с фолиевой кислотой принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот. Под влиянием витамина B_{12} повышается содержание нуклеиновых кислот (в том числе и рибонуклеиновой кислоты, играющей важную роль в образовании белка) в клетках спинного мозга и местных нервных ганглиев (Alexander, Baklar).

Имеется ряд исследований, говорящих о влиянии витамина B_{12} на синтез белка. Так, например, Vannotti установил, что чем выше уровень витамина B_{12} в крови человека, тем ниже концентрация аминокислот и наоборот. Автор объяснил это тем, что витамин B_{12} стимулирует синтез белков из аминокислот. В эксперименте на курах было показано, что при недостаточности витамина B_{12} концентрация аминокислот в крови повышена, а белков — понижена (Hsu и др.). Отмечено избыточное выделение с мочой аминокислот, особенно лизина и таурина при обострении пернициозной анемии и дегенерации спинного мозга (Weaber, Neill). Следовательно, при недостаточности витамина B_{12} снижается биосинтез белка, но механизм действия витамина в этих реакциях еще требует дальнейшего изучения.

Значительный интерес представляют исследования Wild и Raymond, показавшие, что витамин B_{12} способствует лучшему использованию организмом аминокислот. Авторы наблюдали, что при нагрузке белковым гидролизатом у здорового человека наступает быстрое нарастание содержания аминокислот в крови, достигающее максимума через 30 минут; затем содержание аминокислот в крови падает в течение 2 часов. Введение витамина B_{12} одновременно с гидролизатом приводило к менее значительному подъему и более быстрому снижению уровня аминокислот в крови. Через час содержание аминокислот в крови возвращалось к исходному уровню. Аналогичное явление наблюдали Wild и Raymond у больных с заболеванием печени. Авторы полагают, что относительно быстрое снижение содержания аминокислот в крови

является показателем лучшего использования организмом аминокислот для синтеза белка.

Положительное влияние витамина B_{12} на обмен белка подтверждено в работе В. В. Львовой и Н. А. Федорова. Известно, что оперативное вмешательство вызывает усиленный распад белков тканей организма; этот распад не удается полностью купировать парентеральным питанием белковыми гидролизатами. Применяя витамин B_{12} , авторам удалось добиться азотистого равновесия, а также положительного азотистого баланса у собак после частичной резекции желудка при парентеральном питании белковым гидролизатом. Эффективность парентерального питания в данном случае связана, по мнению авторов, с повышением ассимиляции вводимых азотистых веществ, а не со снижением катаболического распада собственных тканевых белков.

Выяснению коэнзимной роли витамина B_{12} в реакции изомеризации посвящено значительное число исследований, однако вопрос остается и по настоящее время недостаточно ясным. Значение реакций изомеризации, с помощью которых происходит внутримолекулярный перенос группировок при участии витамина B_{12} , по-видимому, очень велико. Изучение этого вопроса продолжается.

Влияние на обмен углеводов. Витамин B_{12} участвует в обмене углеводов. Это участие обуславливается воздействием его на образование глутатиона и сульфгидрильных ферментов, необходимых для процесса гликолиза.

Витамин B_{12} в сочетании с восстановленным глутатионом активирует деятельность сульфгидрильных ферментов в углеводном обмене. Ling, Chow в эксперименте установили, что у крыс при развитии недостаточности витамина B_{12} уменьшается содержание растворимых сульфгидрильных соединений в клетках крови, причем указанные изменения связаны с глутатионом и устраняются витамином B_{12} . Эти данные наблюдали на больных злокачественным малокровием, у которых под влиянием инъекции витамина B_{12} низкий уровень глутатиона в эритроцитах быстро восстанавливался до нормального (Ling, Chow). При недостатке витамина B_{12} в эксперименте нарушается углеводный обмен; под влиянием витамина B_{12} наблюдается нормализация сахарной кривой (Hadnari, Howath).

Влияние на жировой обмен. Влияние витамина B_{12} на жировой обмен связано с его действием на коэнзим А, при участии которого происходит биосинтез и окисление многих жирных кислот и ряд других реакций. Витамин B_{12} поддерживает коэнзим А в активном восстановленном состоянии.

Благодаря способности стимулировать образование метионина и холина витамин B_{12} обладает выраженным липотропным действием.

Ю. Г. Григоров показал в эксперименте, что введение витамина B_{12} задерживает развитие экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов, тормозит нарастание гиперхолестеринемии, повышает уровень лецитина и увеличивает коэффициент лецитин-холестерина, что связано с его липотропным действием.

Убедительные данные получены Л. Н. Игнатовой, установившей, что введение витамина B_{12} кроликам с экспериментальным атеросклерозом препятствует развитию алиментарной гиперхолестеринемии и способствует обратному ее развитию. У этих животных степень холестериновой инфильтрации аорты оказывается значительно менее выражена, чем в контрольной группе, и ускорено обратное развитие экспериментального атеросклероза аорты.

Влияние на иммунологическую реактивность организма. По данным Л. Я. Эберта и О. В. Бухарина, витамин B_{12} способствует повышению фагоцитарной активности лейкоцитов, стимуляции деятельности ретикуло-эндотелиальной системы, усиливает бактерицидные и лейкоцитолитические свойства сыворотки крови. Установлено также, что витамин B_{12} стимулирует продукцию антител.

Имеются наблюдения, что смертность среди животных, зараженных культурой бактерий Фридлендера, снижается, если им предварительно ввести витамин B_{12} .

Влияние на восстановительные процессы. В ряде работ, проведенных С. В. Андреевым совместно с сотрудниками, была выявлена роль витамина B_{12} в восстановительных процессах при различных травмах.

Известно, что в денервированных вследствие травм органах и тканях понижается содержание нуклеиновых кислот и синтез белка, замедляется течение процессов регенерации. Автор изучал действие витамина B_{12} при

повреждениях периферических нервов, спинного мозга, сердца и при токсическом миокардите. Установлено, что витамин B_{12} стимулирует восстановительные процессы при нанесении животному различного рода травм (перерезка седалищного нерва, гемисекция спинного мозга, инфаркт миокарда, токсический миокардит). Позднее эти работы нашли подтверждение в клинических наблюдениях Н. Н. Приорова, Т. И. Черкасовой, Д. К. Языкова, В. Д. Дедовой, Л. А. Смирновой и др.

Связь с фолиевой кислотой. Между функцией витамина B_{12} и фолиевой кислоты существует тесная взаимосвязь. Предполагают, что витамин B_{12} катализирует превращение фолиевой кислоты в фолиновую кислоту.

Действие витамина B_{12} на эритропоэз тесно связано с фолиевой кислотой. Так, витамин B_{12} теряет свои антианемические свойства, если одновременно активность фолиевой кислоты блокируется введением ее антагонистов. Фолиевая кислота улучшает гематологические показатели при пернициозной анемии, однако длительное введение больному фолиевой кислоты ведет к еще большему снижению содержания в организме больного витамина B_{12} и поражению спинного мозга.

Витамин B_{12} способствует всасыванию каротина или превращению его в витамин А (High, Wilson).

Влияние на рост. Витамин B_{12} стимулирует процессы роста, что связано, по-видимому, с его способностью активизировать синтез и накопление белка в организме.

Всасывание и обмен

Витамин B_{12} является внешним антианемическим фактором. Он содержится в печени, свином желудке, мясе убойных животных и рыб, икре. Пищевые продукты, содержащие витамин B_{12} (за исключением печени и свиного желудка), оказывают антианемическое действие только после взаимодействия с желудочным соком, содержащим внутренний антианемический фактор Касла (белковое вещество, называемое гастромукопротеином), который у больных болезнью Аддисона — Бирмера отсутствует или почти отсутствует. У человека наибольшая активность внутреннего фактора сосредото-

чена в области дна желудка, активность обнаруживается также в слизистой двенадцатиперстной кишки.

Предполагают, что гастромукопротеин способствует усвоению витамина B_{12} , предохраняя последний от поглощения кишечными микробами. В результате взаимодействия гастромукопротеина и витамина B_{12} получается белково-витаминное соединение, защищающее витамин B_{12} от использования бактериями кишечника. В то же время свободный без гастромукопротеина витамин B_{12} захватывается кишечными микробами и используется ими в качестве важного и необходимого для их жизнедеятельности вещества. В сырой печени содержится соединение мукопротеина с витамином B_{12} , которое не поглощается микробами.

Считают, что на поверхности слизистой оболочки кишечника витамин B_{12} освобождается от мукопротеина и соединяется с белком-акцептором, который содержится в его слизистой оболочке. Образовавшееся соединение белка-акцептора с витамином B_{12} всасывается в тонком кишечнике и поступает в кровь. После всасывания в кишечнике витамин B_{12} отщепляется от белка-акцептора и находится в крови главным образом в связанной с белками (больше с γ -глобулинами) форме. Эта связанная с белками форма витамина B_{12} обладает способностью активировать рост некоторых микробов, например *Escherichia coli* и др.

Таким образом, для всасывания витамина B_{12} необходимо, чтобы в желудочном содержимом находился мукопротеин и в кишечнике — белок-акцептор, еще не связанный с витамином B_{12} . Отсутствие или резкое снижение содержания гастромукопротеина ведет к нарушению всасывания витамина B_{12} и B_{12} -авитаминозу — болезни Аддисона — Бирмера.

Имеется предположение, что между витамином B_{12} и гастромукопротеином не образуется белково-витаминное соединение, защищающее витамин B_{12} от микроорганизмов, а внутренний фактор Касла расценивается как катализатор процесса всасывания витамина B_{12} (Д. И. Гольдберг, В. С. Лаврова).

Кристаллический витамин B_{12} и его растворы эффективны при болезни Аддисона—Бирмера главным образом при парентеральном введении. Если витамин B_{12} вводится перорально, дозировка должна быть увеличена во

много раз; в противном случае препарат оказывается неэффективным.

На основании исследований, проведенных с помощью радиоактивных препаратов витамина B_{12} , меченных по кобальту (Co^{60}), оказалось, что малые дозы этого витамина, введенные перорально, всасываются при участии внутреннего фактора.

Было также установлено, что он может одновременно всасываться при участии внутреннего фактора и поступать в кровь только в ограниченном количестве (в опыте 1,6 γ). Повысить это количество не удастся ни увеличением дозы витамина до 10 γ , ни введением его с пищей или внутренним фактором (Swendseid и др.).

Большие дозы, принятые перорально, всасываются лишь в незначительном количестве путем диффузии через кишечную стенку без участия внутреннего фактора. Такое предположение может в какой-то степени объяснить факт положительного терапевтического эффекта, получаемого у больного болезнью Аддисона—Бирмера при пероральном введении очень больших доз витамина B_{12} (до 3 мг в сутки), несмотря на отсутствие или недостаточность у больных внутреннего фактора (Ross и др.).

Изучение обмена витамина B_{12} приняло за последние годы широкий размах. Этому способствовало внедрение микробиологического метода определения содержания витамина в сыворотке крови, моче, спинномозговой жидкости, пунктатах печени и других органов, применение метода нагрузки с последующим изучением содержания витамина B_{12} в крови и моче.

Содержание витамина B_{12} в сыворотке крови и моче. Содержание витамина B_{12} в сыворотке крови и моче колеблется в значительных пределах. Так, содержание витамина B_{12} в сыворотке крови составляет, по данным Mollin и Ross, 0,1—0,35 $m\gamma/ml$; Rosental и Saret — 0,08—0,42 $m\gamma/ml$; Rachmilewitz и Grossowitz — 0,2—0,5 $m\gamma/ml$; Ю. Л. Милевской — 0,7—1,12 $m\gamma/ml$; Т. В. Фокиной — 0,1—0,6 $m\gamma/ml$; А. В. Сучкова — 0,1—0,6 $m\gamma/ml$. Содержание витамина B_{12} в суточной моче колеблется от 0,04 до 0,4 γ (А. В. Сучков). По данным К. П. Роговой, полученным при исследовании сыворотки крови у здоровых лиц, содержание витамина B_{12} в сыворотке крови колеблется в пределах от 0,6 до 0,9 $m\gamma/ml$ и в суточной моче — от 0,015 до 0,1 γ .

Содержание
с белками в
93% витамина B_{12}
находится в связ
7% — в свободном
для организма че
связанный с бел
лишь свободный
методом обычно оп
занный с белками
ходу анализа пр
с белками.

Содержан
локе. Ценным п
мнящих женщин
жания в женской

Содержание
ровых женщин,
от 0 до 2,5 γ/l ;
до 3,28 γ/l . Авт
 B_{12} в молоке 40
тации в разные
мина B_{12} набл
ноябрь) в преде

Содержа
вой жидкос
применяется в
леваниях нерв
вой жидкости
данным Ross,
у здоровых лю
гичные данные
без органическ
мы. У 3 боль
содержание
0—10,5—12 $m\gamma/ml$
ного введения
поднялся толь
римышечных
концентрация
46,5 $m\gamma/ml$,
после эндол
 B_{12} у одного

Содержание свободного и связанного с белками витамина B_{12} . Установлено, что около 93% витамина B_{12} , содержащегося в сыворотке крови, находится в связанном с белками состоянии и лишь 7% — в свободном состоянии. Биологической активностью для организма человека обладает только витамин B_{12} , связанный с белками; для микроорганизмов активен лишь свободный витамин B_{12} . При микробиологическом методе обычно определяется суммарно свободный и связанный с белками витамин B_{12} , поскольку последний по ходу анализа предварительно освобождается от связи с белками.

Содержание витамина B_{12} в женском молоке. Ценным показателем обмена витамина B_{12} у кормящих женщин может служить определение его содержания в женском молоке.

Содержание витамина B_{12} в женском молоке у здоровых женщин, по литературным данным, составляет от 0 до 2,5 γ /л; по данным В. А. Богдановой, — от 0,04 до 3,28 γ /л. Автором исследовано содержание витамина B_{12} в молоке 40 женщин в период первых 2 недель лактации в разные сезоны. Наибольшее содержание витамина B_{12} наблюдалось в осенний период (октябрь — ноябрь) в пределах от 0,14 до 2,87 γ /л.

Содержание витамина B_{12} в спинномозговой жидкости. Для изучения обмена витамина B_{12} применяется в некоторых случаях (при тяжелых заболеваниях нервной системы) исследование спинномозговой жидкости на содержание витамина B_{12} . Согласно данным Ross, концентрация витамина B_{12} в ликворе у здоровых людей колеблется от 0 до 15 μ г/мл. Аналогичные данные получены Л. И. Яворковским у больных без органических поражений центральной нервной системы. У 3 больных фуникулярным миелозом до лечения содержание витамина B_{12} находилось в пределах: 0—10,5—12 μ г/мл. Через 12 часов после внутримышечного введения 100 γ витамина B_{12} уровень его в ликворе поднялся только до 27 μ г/мл. После ежедневных внутримышечных инъекций по 100 γ в течение 2—3 недель концентрация витамина повысилась у одной больной до 46,5 μ г/мл, у другой — до 77 μ г/мл. Через 48 часов после эндолумбального введения той же дозы витамина B_{12} у одного больного содержание этого витамина в лик-

воре составляло 630 мкг/мл и у другой больной через 24 часа после введения витамина В₁₂ в дозе 30 γ составляло 258 мкг/мл. Эти данные, по мнению Л. И. Яворковского, демонстрируют резкий подъем и длительность сохранения высокой концентрации витамина В₁₂ в спинномозговой жидкости после эндолумбального его введения. Введенный в ликвор витамин В₁₂ сравнительно быстро переходит в кровь, повышая его исходный уровень. Автор полагает, что эндолумбальное введение витамина В₁₂ оказывает непосредственное воздействие на центральную нервную систему. Немногочисленность приведенных автором данных не позволяет сделать вывод о целесообразности эндолумбального введения витамина В₁₂.

Методы изучения обмена витамина В₁₂

Изучение обмена витамина В₁₂ методом нагрузки. Изучение обмена витамина В₁₂ методом нагрузки показало, что чем выше доза вводимого парентерально витамина, тем больший процент его выводится с мочой.

Так, по данным Ling с соавторами, с мочой при введении 20 γ витамина В₁₂ за 8 часов после инъекции выводится с мочой 1 γ, при введении 75 γ за тот же срок выводится 55 γ и при введении 1000 γ — более 700 γ.

А. В. Сучков исследовал выделение с мочой витамина В₁₂ в течение суток. После введения 30 γ парентерально за сутки выделилась с мочой 1 γ, при введении 200 γ соответственно выделялось 150—160 γ и при введении 1000 γ витамина В₁₂ выделилось около 1000 γ, т. е. почти все введенное количество витамина.

Эти данные показывают, что введение очень больших доз является во многих случаях нерациональным.

Пользуясь методом «нагрузки», Baker с соавторами установили, что при некоторых заболеваниях печени больные нуждаются в повышенном количестве витамина В₁₂. Этот вывод был сделан на основании следующих наблюдений: при внутримышечном введении больным 50 γ витамина В₁₂ за сутки выделилось лишь около 10 γ, в то время как у здоровых людей в аналогичных условиях выделилось от 24 до 40 γ витамина В₁₂. Авторы наблюдали, что у некоторых лиц, перенесших заболевание

печени и считая
способность задерживать
Авторы полагают, что
витамина В₁₂ в печени
и вновь о
ление и вновь о
лению этого
выводится с мочой
предлагают ис
ционального с
Изучени
тивного вит
на витамина
благодаря по
го радиоактив
Это позволило
ного в органи

Оказалось,
но в малых до
го фактора и
занной форме
личных орган
Большие доз

Распределе

Орган, т

Почки	
Мышцы	
Кожа	
Печень	
Слепая кишка	
Желудочно-кишечный тракт	
Семенники	
Кровь	
Сердце	
Головной мозг	
Селезенка	
Костный мозг	
Скелет	
Моча	
Кал	

печени и считавшихся здоровыми, еще сохранялась способность задерживать в организме витамин В₁₂.

Авторы полагают, что высокая уринарная экскреция витамина В₁₂ после нагрузки указывает на выздоровление и вновь обретенную печенью способность к накоплению этого витамина, вследствие чего избыток его выводится с мочой, а не задерживается в организме, и предлагают использовать этот метод для оценки функционального состояния печени.

Изучение обмена при помощи радиоактивного витамина В₁₂. Углубленное изучение обмена витамина В₁₂ в организме стало возможным также благодаря получению препарата витамина В₁₂, меченного радиоактивным изотопом кобальта — Со⁶⁰ и Со⁵⁸. Это позволило с точностью проследить судьбу введенного в организм витамина В₁₂.

Оказалось, что при введении витамина В₁₂ перорально в малых дозах он всасывается при участии внутреннего фактора и затем медленно переходит в кровь в связанной форме, большая часть его откладывается в различных органах, главным образом в печени и в почках. Большие дозы (для человека от 50 γ до нескольких

Таблица 6

Распределение радиоактивного витамина В₁₂ в органах и тканях (по Smith)

Орган, ткань или экскрет	Процент введенной дозы	
	после инъекции	после перорального введения
Почки	9,3	0,23
Мышцы	6,5	1,2
Кожа	3,2	0,5
Печень	2,9	0,29
Слепая кишка	2,5	0,24
Желудочно-кишечный тракт	2,05	0,18
Семенники	0,61	0,14
Кровь	0,25	0,16
Сердце	0,22	0,015
Головной мозг	0,16	0,02
Селезенка	0,13	0
Костный мозг	0,025	0
Скелет	7,3	3,9
Моча	50,3	1,2
Кал	6,4	80,7

миллиграммов) частично всасываются, а основная масса витамина выделяется с калом.

Rosenblum и сотрудники вводили радиоактивный витамин B_{12} крысам в дозе, во много раз превышающей физиологическую потребность. Оказалось, что витамин B_{12} распределяется (в зависимости от способа введения) по органам и тканям следующим образом (табл. 6).

Значительные количества поступают также в поджелудочную железу.

Из данных, приведенных в табл. 6, видно, что при пероральном введении радиоактивного витамина B_{12} более 80% введенного витамина обнаруживается в кале и лишь 1,2% — в моче. Наиболее высокая концентрация витамина B_{12} (учитывая вес органа) наблюдается в скелете, печени и почках.

После инъекции радиоактивного витамина B_{12} в кале обнаруживается его лишь 6,4%, более 50% находится в моче. И в этом случае высокая концентрация достигается в костном скелете, печени, почках и мышцах.

Методом радиоактивных изотопов было прослежено, что витамин B_{12} , поступающий в печень, может там оставаться до 3 месяцев. В дальнейшем витамин B_{12} поступает в костный мозг, где стимулирует созревание клеток крови.

Методика исследования витамина B_{12} при помощи меченого препарата этого витамина позволила установить ряд существенных закономерностей. Первоначально витамин B_{12} метили Co^{60} , а в дальнейшем — Co^{58} , второй препарат имеет сравнительно небольшой период полураспада (71 неделя), в то время как Co^{60} — 5,3 года. Это позволяет проводить повторные исследования на одном больном без опасения превысить допустимую дозу облучения печени, в которой депонируется радиоактивный витамин B_{12} .

Для определения выделения витамина B_{12} с калом Heinle и сотрудники впервые использовали радиоактивный витамин B_{12} в дозе 0,4—0,5 μ и установили, что у здоровых людей почти весь введенный перорально витамин абсорбируется; у больных болезнью Аддисона—Бирмера выделилось 70—90% от введенного количества витамина. Нормальная абсорбция радиоактивного витамина при дозе 1 μ находится в пределах от 0,5 до 0,8 μ ; при болезни Аддисона—Бирмера—от 0 до 0,3 μ . Добав-

ление к принятому радиоактивному витамину мукопротеина значительно повышает абсорбцию витамина у больных пернициозной анемией (рис. 4) и приближает выделение его к норме.

Пробу с целью определения экскреции витамина B_{12} с мочой разработал Schilling. Учитывая, что всосавшийся витамин B_{12} в основном депонируется в печени и лишь в незначительном количестве экскретируется с мочой, Schilling предложил одновременно с пероральным введением индикаторной дозы радиоактивного витамина B_{12} ввести парентерально 1 мг нерадиоактивного витамина B_{12} . В этом случае абсорбированный из кишечника радиоактивный витамин B_{12} как бы разводится нерадиоактивным витамином. Степень экскреции с мочой при данной пробе составляет в норме от 15—50% (в среднем 30%) введенной перорально дозы радиоактивного витамина и при болезни Аддисона—Бирмера — от 0—10% введенной дозы (рис. 5). Введение больным мукопротеина приближает экскрецию радиоактивного витамина B_{12} к нормальной. Эта методика имеет значительные преимущества перед исследованием экскреции с калом, так как моча собирается на протяжении 24—48 часов (кал 5—15 дней), что позволяет производить повторные исследования у больного; кроме того, введение большой дозы нерадиоактивного витамина B_{12} способствует значительному уменьшению депонирования радиоактивного витамина в печени.

Определение содержания радиоактивного витамина в крови выявило следующие закономерности. У здо-

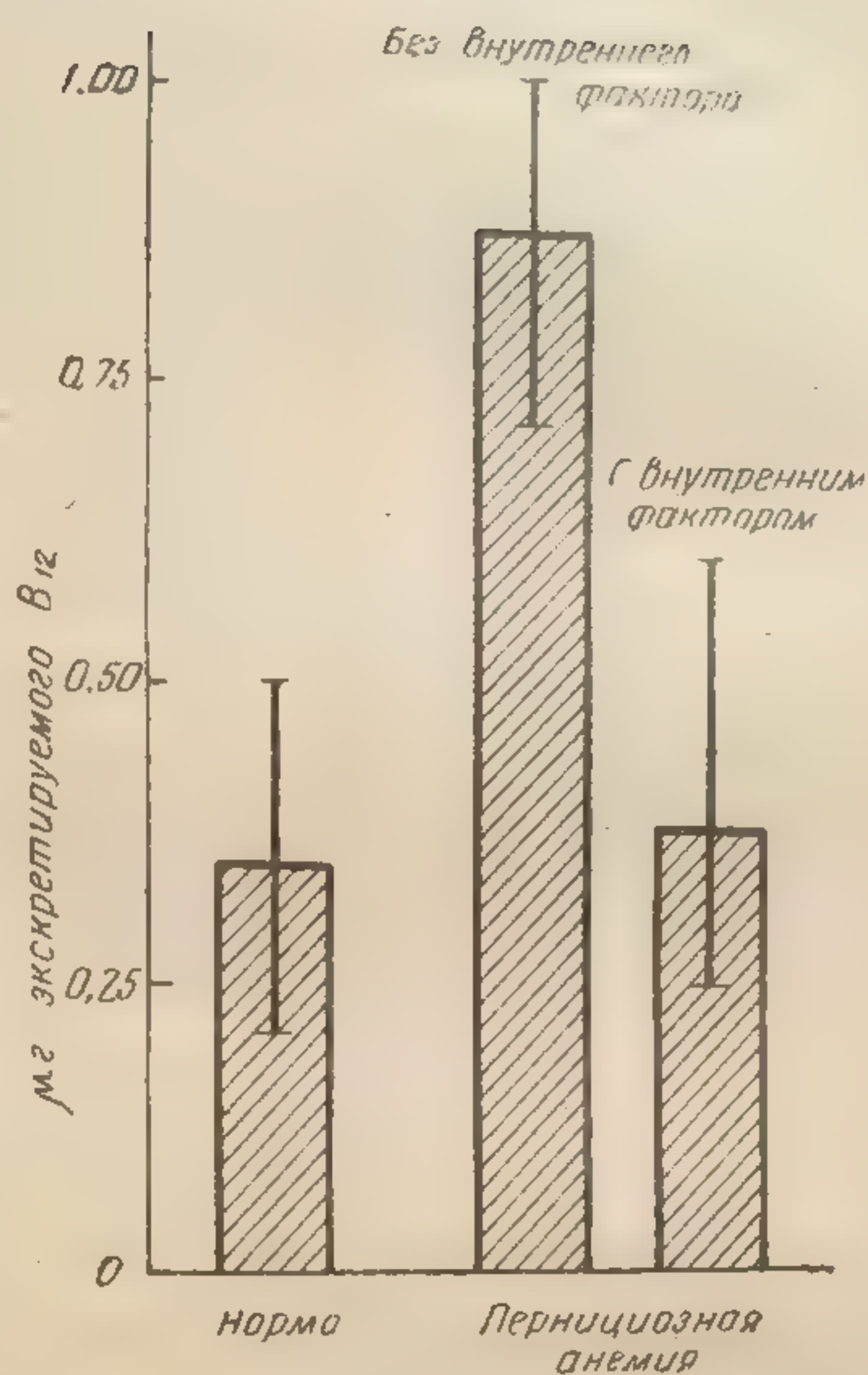


Рис. 4. Выделение радиоактивного витамина B_{12} с калом (по Л. Г. Лайту).

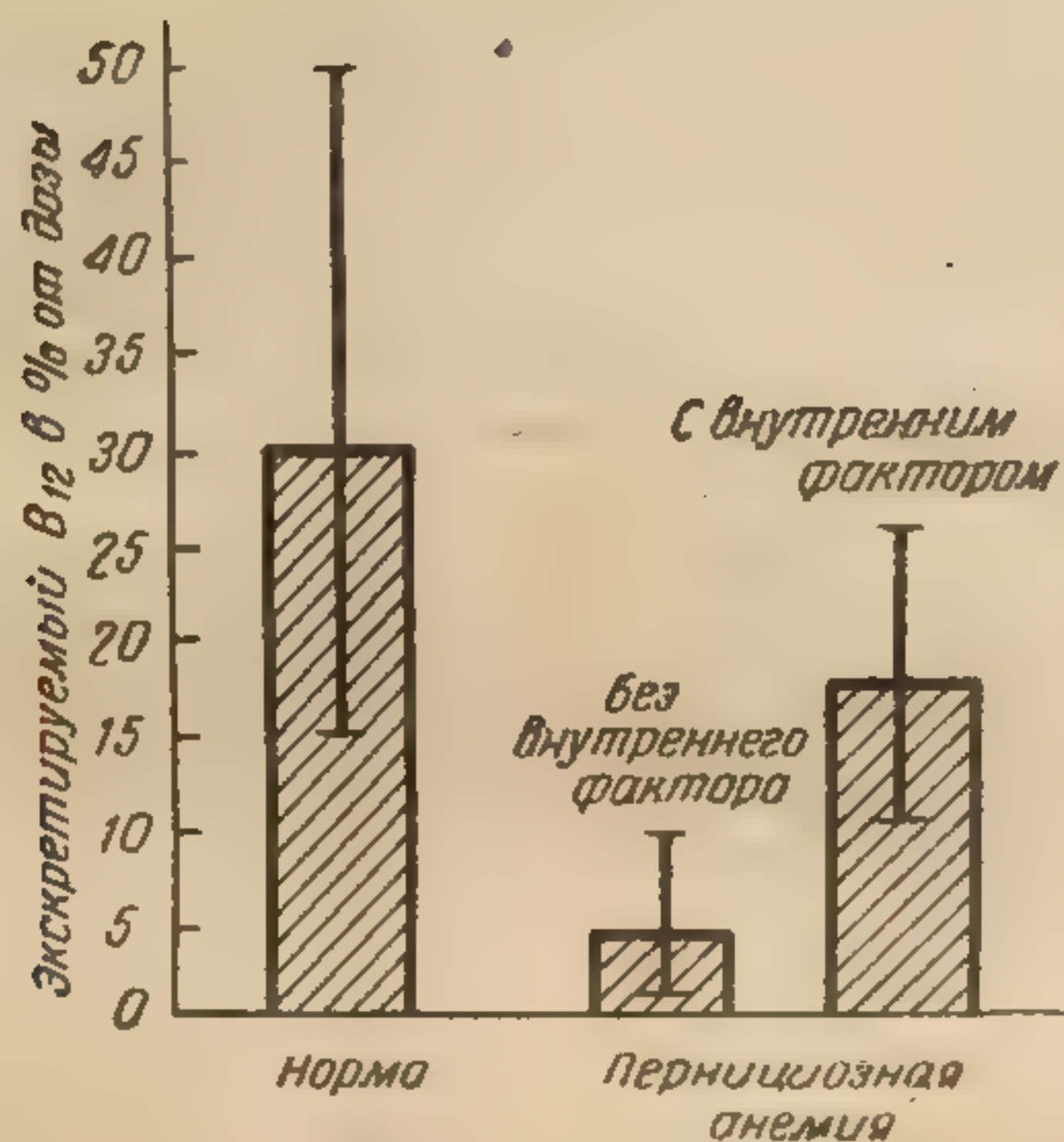


Рис. 5. Выделение радиоактивного витамина B_{12} с мочой (по Л. Г. Лайту).

он менее точен, чем определение экскреции с калом и мочой, так как позволяет определить концентрацию меченого витамина в плазме, но общее количество абсорбированного витамина невозможно определить без учета общего объема (плазмы и внесосудистого пространства), в котором меченый витамин разводится (Л. Г. Лайта).

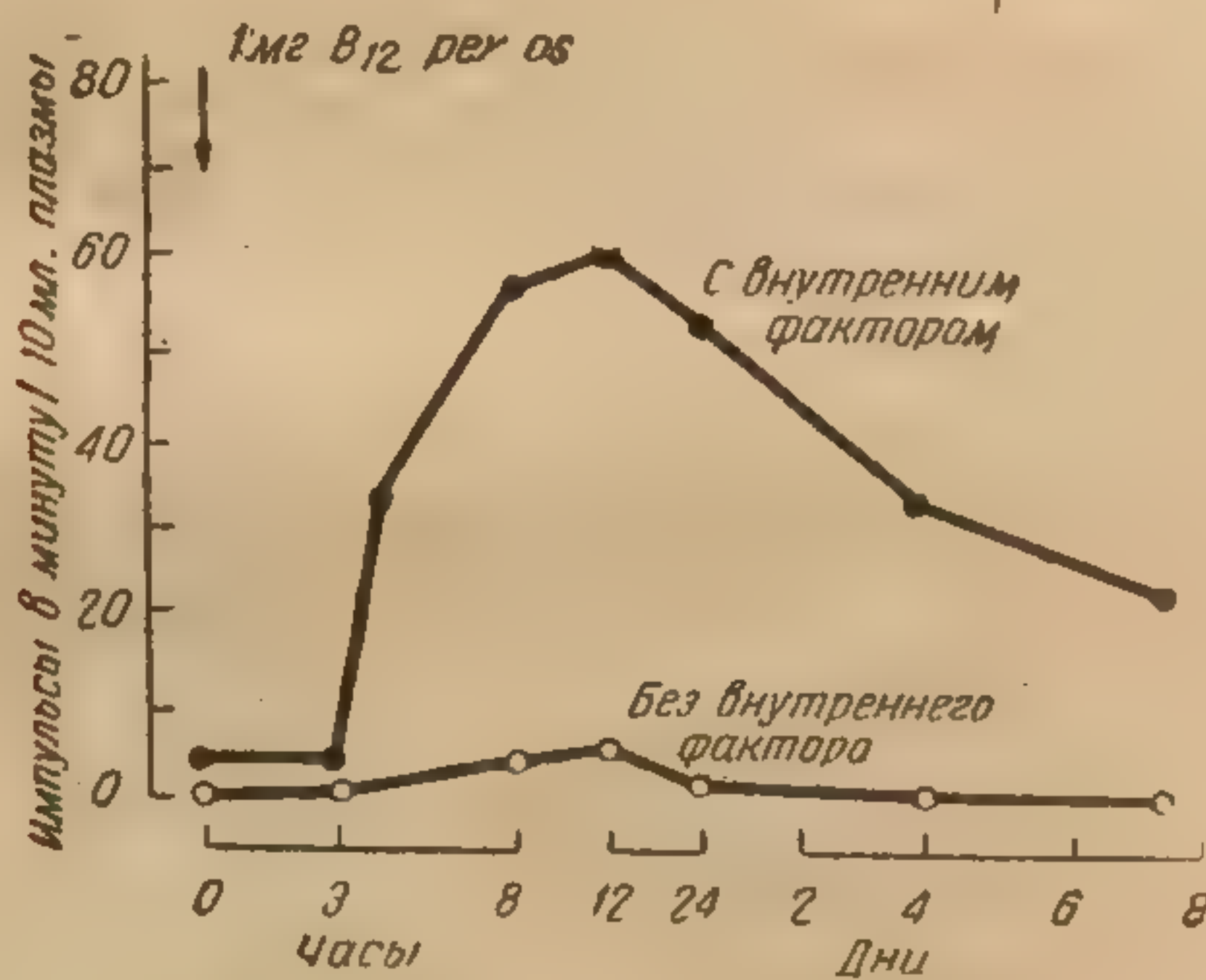


Рис. 6. Радиоактивность плазмы крови (по Л. Г. Лайту).

ровых людей через 3 часа после перорального приема меченого витамина B_{12} начинает повышаться радиоактивность в плазме; наибольшая концентрация наступает через 8—12 часов. При болезни Аддисона—Бирмера отмечается незначительная радиоактивность в плазме; после введения больному мукопротеина радиоактивность значительно повышается (рис. 6). Несмотря на простоту и удобство метода, следует указать, что

Обмен витамином
При некото
ние витамина
жается, при
мальными п
После
По данным
тотальную ре
исходит зако
 B_{12} в сыворо
гиперхромной
и после огра
дается сравн
воротке кров
после гастрэк

При бол
витамина B_{12}
Боткина и не
lewitz, Н. Г
и Р. И. Горд

По данн
наблюдается
ротке крови
до 1,2 у в с
исследовани
крови в каче
степени пора
фузном пора
увеличение
ной стадии
ви снижаетс
нием симпто

По данн
зе печени (и
витамина B_{12}
в среднем
хроническог
нее выражен
мина B_{12} до
при миелом
Аналогич
давший пов

Обмен витамина В₁₂ при патологических состояниях

При некоторых патологических состояниях содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови значительно понижается, при других — повышается по сравнению с нормальными показателями.

После тотальной резекции желудка. По данным Г. Ф. Марковой, у больных, перенесших тотальную резекцию желудка, с течением времени происходит закономерное снижение содержания витамина В₁₂ в сыворотке крови, которое предшествует развитию гиперхромной анемии. У больных анацидным гастритом и после ограниченной резекции желудка также наблюдается сравнительно низкий уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови, но значительно реже, чем у больных после гастрэктомии.

При болезнях печени. Повышенное содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови отмечено при болезни Боткина и некоторых формах цирроза печени (Rachmilewitz, Н. Г. Фокина, А. В. Сучков, С. М. Бремер и Р. И. Гордон, В. И. Лойко и др.).

По данным Н. Т. Фокиной, при болезни Боткина наблюдается повышение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови в пределах от 0,96 до 2,0 мк/мл и с мочой до 1,2 γ в сутки. Н. Т. Фокина рекомендует проводить исследование концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови в качестве функциональной пробы для выявления степени поражения печени. Автор полагает, что при диффузном поражении печени в сыворотке крови имеется увеличение содержания витамина В₁₂. После желтушной стадии концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови снижается и приходит к норме только с исчезновением симптомов функциональной недостаточности печени.

По данным А. В. Сучкова, при атрофическом циррозе печени (исход эпителиального гепатита) содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови повышено и составляет в среднем 1,6 мк/мл; при билиарном циррозе (исход хронического мезенхимального гепатита) повышение менее выражено — до 0,8 мк/мл. Высокое содержание витамина В₁₂ до 2,16 мк/мл в сыворотке крови наблюдалось при миелоидной лейкемии.

Аналогичные данные сообщил В. И. Лойко, наблюдавший повышенные количества витамина В₁₂ в сыво-

ротке крови у больных с прогрессирующим постнекротическим циррозом (после болезни Боткина) и нарушенной функцией печени.

Автор установил, что при болезни Боткина до криза, при средних и тяжелых формах течения заболевания имеет место значительное увеличение количества витамина B_{12} в сыворотке крови; после наступления криза и ко времени выздоровления происходит снижение уровня витамина B_{12} в крови.

И. Б. Лихциер с сотрудниками обнаружили нормальный уровень витамина B_{12} в сыворотке крови у больных с атрофическим циррозом печени и резко повышенную экскрецию витамина B_{12} с мочой после нагрузки этим витамином по сравнению с контрольной группой. Таким образом, авторы также отмечают нарушения в обмене витамина B_{12} у этой группы больных.

Нами выявлено повышение содержания витамина B_{12} в сыворотке крови у больных болезнью Боткина в стадии прогрессирования заболевания. Из 35 обследованных в этом периоде больных у 30 содержание витамина B_{12} в сыворотке крови превышало верхнюю границу нормы, причем у 21 больного было свыше 2 $\mu\text{г}/\text{мл}$. В период выздоровления выявляется тенденция к нормализации содержания витамина B_{12} в сыворотке крови. Вместе с тем у больных, получавших, помимо обычной терапии, еще и витамин B_{12} , чаще встречалось снижение содержания витамина B_{12} в сыворотке крови, чем у больных, не получавших указанного препарата.

В другой работе нами были подтверждены данные о повышенном содержании витамина B_{12} в сыворотке крови у больных болезнью Боткина в разгар заболевания и о снижении его уровня в период выздоровления. Вместе с тем не было выявлено различия в уровне витамина B_{12} в сыворотке крови у больных, получавших обычную комплексную терапию без витаминов, и у больных, которым вводился дополнительно витамин B_6 или B_{12} .

Можно предположить, что повышение содержания витамина B_{12} в сыворотке крови у больных болезнью Боткина в стадии прогрессирования заболевания связано, с функциональной неполноценностью клеток печени, которые теряют способность к усвоению витамина B_{12} , и он, таким образом, продолжает оставаться в крови.

Так. Jansen
чени (функция)
кина и установ
и моче и пони
У человека
печень. В сред
на 1 г печен
понижается до
вини — до 0.1
функциональной
ни печени у 3
При хро
нии уровня ви
хроническим
лином или пер
мы выявили н
до лечения. Г
повышение у
нако не пре
полагаем, чт
дозы антиби
звали бы е
витамина B_{12}
При х
(С. М. Бре
витамина B_{12}
постдизенте
логии было
в крови до
циклином у
зился до 0
 B_{12} повысил
имели мест
же следует
витамина B_{12}
тетрацикли
При яз
цати пер
мина B_{12}
лезью же
плексной т
 B_6 (С. М.
Н. В. Лан

Так, Jansen определял содержание витамина B_{12} в печени (пунктате), крови и моче у больных болезнью Боткина и установил повышенное его содержание в крови и моче и пониженное — в пунктате печени.

У человека основным депо витамина B_{12} является печень. В среднем в ней содержится 0,7 μ витамина B_{12} на 1 г печени. При циррозе печени эта концентрация понижается до 0,26 μ /г, а при злокачественном малокровии — до 0,1 μ /г (Swendseid и др.). Wolff определил пункционной биопсией содержание витамина B_{12} в ткани печени у здоровых людей от 0,59 до 1,14 μ /г.

При хроническом холецистите. При изучении уровня витамина B_{12} в сыворотке крови у больных хроническим холециститом до и после лечения тетрациклином или пенициллином в сочетании со стрептомицином мы выявили нормальные показатели его уровня в крови до лечения. После лечения антибиотиками наблюдалось повышение уровня витамина B_{12} в сыворотке крови, однако не превышающее верхней границы нормы. Мы полагаем, что длительное лечение или более высокие дозы антибиотиков, чем применявшиеся, возможно вызвали бы еще более интенсивное повышение уровня витамина B_{12} в крови.

При хроническом колите. При изучении (С. М. Бременер, Е. И. Зубкова, К. П. Рогова) уровня витамина B_{12} в сыворотке крови у больных хроническим постдизентерийным колитом и колитом различной этиологии было обнаружено нормальное содержание его в крови до лечения (0,73 μ /мл); после лечения тетрациклином уровень витамина B_{12} в сыворотке крови снизился до 0,65 μ /мл и после лечения витаминами B_6 и B_{12} повысился до исходного уровня. Хотя эти изменения имели место в пределах нормальных показателей, все же следует отметить тенденцию к снижению содержания витамина B_{12} в сыворотке крови под влиянием лечения тетрациклином у этой группы больных.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Изменения в обмене витамина B_{12} мы изучали также у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при комплексной терапии, включавшей витамин B_{12} или витамин B_6 (С. М. Бременер, М. М. Великовская, З. В. Зуева, Н. В. Ланина, П. Д. Тарнопольская). Содержание вита-

мина B_{12} в сыворотке крови и в суточной моче до лечения витамином B_{12} находилось в пределах нижней границы нормы. Через 24 часа после лечения содержание витамина в крови повышалось более чем в 2 раза и в суточной моче — почти в 4 раза. Однако это повышение не выходило за пределы показателей, принимаемых за нормальные. Через 72 часа после лечения витамином B_{12} эти показатели приближаются к исходным. У другой группы больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, которым наряду с комплексной терапией вводили витамин B_6 (а витамин B_{12} не вводили), наблюдалось снижение содержания витамина B_{12} в сыворотке крови. Приведенные факты позволяют сделать заключение, что у больных с нормальным содержанием витамина B_{12} в сыворотке крови и нормальной секрецией внутреннего фактора Касла длительное введение витамина B_{12} (на протяжении 20—25 дней по 50 γ ежедневно или по 100 γ через день) не приводит к стойким изменениям в обмене этого витамина, поскольку исходный уровень его содержания в крови и экскреция с мочой восстанавливаются через 72 часа после последней инъекции витамина B_{12} . Установлен факт взаимодействия между витамином B_6 и витамином B_{12} , что важно учитывать при назначении больным этих витаминов.

При сравнении показателей содержания витамина B_{12} в сыворотке крови и в суточной моче с клиническим течением язвенной болезни было выявлено относительно более низкое содержание этого витамина в крови и моче у больных с длительно предшествующим анамнезом (более 6 лет) или с тяжелым течением заболевания (осложненным перидуоденитом, перихолециститом, кровотечением и др.). При язвенной болезни желудка содержание витамина B_{12} в сыворотке крови несколько ниже, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

По данным Э. М. Буртнека и З. В. Даболин, уровень витамина B_{12} в сыворотке крови у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки колеблется в пределах нормальных показателей и не изменяется при консервативной терапии (без витаминов).

При хроническом нефрите. Изменения в обмене витамина B_{12} обнаружены у больных хроническим нефритом с различным функциональным состоянием почек.

По н
ским не
отмечает
воротке
нарушен
было та
экскреци
ничении
ния вита
ским неф
остается
ции поче
ности пе
клеток п
чение им
с мочой.

При
денные Р
ритом, н
жании в
стрептом
топеници

При
нии вита
гических
По данн
ны больн
тической
ГУТ Со-
мина В
у облуч
ние обн
чевой т
РУМ-3.

М. В
давяю
лучения
значител
обмен в
что пов
у больн
нарушен
кации.

По наблюдениям Р. И. Гордон, у больных хроническим нефритом с резким ограничением функции почек отмечается повышенное содержание витамина B_{12} в сыворотке крови, чего не бывает у больных с нерезко нарушенной и нормальной функцией почек. Автором было также отмечено некоторое замедление уринарной экскреции витамина B_{12} после нагрузки при резком ограничении функции почек. Причина повышенного содержания витамина B_{12} в сыворотке крови у больных хроническим нефритом с резким ограничением функции почек остается неясной. Возможно, что резкое нарушение функции почек вызывает определенные нарушения деятельности печени, вследствие чего затрудняется способность клеток печени к усвоению витамина B_{12} . Известное значение имеет также замедление экскреции этого витамина с мочой.

При хроническом пиелонефрите наблюдения, проведенные Р. И. Гордон на больных хроническим пиелонефритом, не выявили существенных изменений в содержании витамина B_{12} в сыворотке крови при лечении стрептомицином в сочетании с пенициллином или стрептопенициллином.

При лучевой терапии. Изменения в содержании витамина B_{12} в сыворотке крови отмечены у онкологических больных, подвергшихся лучевой терапии. По данным М. М. Нивинской и К. П. Роговой, у половины больных под влиянием облучения на рентгенотерапевтической установке РУМ-3 и на телегаммаустановке ГУТ Со-400 наблюдалось повышение содержания витамина B_{12} в сыворотке крови. Следует подчеркнуть, что у облученных на аппарате ГУТ Со-400 это увеличение обнаруживалось чаще, чем у подвергшихся лучевой терапии на рентгенотерапевтической установке РУМ-3.

М. В. Ольховская и К. П. Рогова установили, что у подавляющего большинства онкологических больных до облучения содержание витамина B_{12} в сыворотке крови значительно понижено. Механизм действия облучения на обмен витамина B_{12} остается неясным. Предполагают, что повышение содержания витамина B_{12} , наблюдаемое у больных после рентгеновского облучения, вызывается нарушением функции печени на почве лучевой интоксикации.

При злокачественных новообразованиях. По данным Grosswicz с соавторами уровень витамина B_{12} в сыворотке крови у 19 онкологических больных без метастазов в печень был нормальным (0,1—0,55 $\mu\text{г}/\text{мл}$), а у больных с метастазами рака в печень был повышен (0,64—20 $\mu\text{г}/\text{мл}$). Авторы объясняют это повышение освобождением запасов витамина B_{12} из поврежденных клеток печени и считают, что этот показатель можно использовать для распознавания метастазов в печени у онкологических больных. Nelson и Doctor также указывают, что наибольший уровень витамина B_{12} в сыворотке крови наблюдается у больных раком печени.

Подтверждением приведенной концепции является исследование Blum и Heinrich, установившее пониженное содержание витамина B_{12} в печени у онкологических больных (в среднем 0,63 $\mu\text{г}/\text{г}$) по сравнению с больными без злокачественных опухолей (в среднем 1085 $\mu\text{г}/\text{г}$).

При субтропических анемиях. В. Н. Гершанович, изучая обмен витамина B_{12} при субтропических анемиях, выделил группу больных с энтероколитической анемией и «сочетанную» группу больных субтропической анемией (на почве хронического энтероколита в сочетании с пара- или метамаларийной гепатоспленомегалией). Наиболее низкий уровень витамина B_{12} в сыворотке крови (менее 0,1 $\mu\text{г}/\text{мл}$) был выявлен у больных с энтероколитической анемией. На основании исследований экскреции с мочой витамина B_{12} после нагрузки этим витамином автор приходит к выводу о плохом усвоении кобаламинов больными из энтероколитической группы анемий и также у больных из «сочетанной» группы. Автор полагает, что в патогенезе субтропических анемий существенная роль принадлежит изменениям в обмене цианкобаламинов.

При болезни Аддисона—Бирмера. У больных пернициозной анемией содержание витамина B_{12} в сыворотке крови не превышает 0,04 $\mu\text{г}/\text{мл}$ (Mollin и Ross), а по данным Ю. Л. Милевской, у больных, поступивших в клинику в период рецидива заболевания (Hb 13—35%), содержание витамина B_{12} в сыворотке крови было ниже 0,008 $\mu\text{г}/\text{мл}$. Введение больным витамина B_{12} парентерально нормализует содержание его в сыворотке крови уже после первых инъекций.

Потребность
и содержание
Суточная
 B_{12} составляет
творяется за
питающихся
пищей (в св
убеждениями
ничающее с
Как ука
в Англии
избегали вс
ных призна
ся гладкий
Аддисона—Б
мозга, сопро
ческими сим
ций. Содерж
было ниже
Отсутствие
что ими пот
ми, большо
дает также
дящимся н
быть реком
витамина
Потребн
ных, особе
запасы вит
дения, под
содержани
высокого
денного.
Высказ
Shaw и др
детям в р
дительног
исследова
добавлен
ски отста
Не бы
добавлен

Потребность в витамине В₁₂ и содержание его в пищевых продуктах

Суточная потребность здорового человека в витамине В₁₂ составляет примерно 2—5 мкг. Эта потребность удовлетворяется за счет обычного рациона питания. У людей, питающихся целиком или преимущественно растительной пищей (в связи с обычаями, привычкой, религиозными убеждениями и т. п.), может развиться состояние, граничащее с состоянием В₁₂-витаминной недостаточности.

Как указывает Smith, такие состояния выявлены в Англии и Голландии среди вегетарианцев, которые избегали всякой животной пищи. У них не было серьезных признаков анемии, но у некоторых из них наблюдался гладкий болезненный язык, характерный для болезни Аддисона—Бирмера; у других — дегенерация спинного мозга, сопровождающаяся соответствующими неврологическими симптомами; у третьих — расстройство менструаций. Содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови у всех было ниже нормы и составляло в среднем 0,11 мкг/мл. Отсутствие у вегетарианцев анемии связывалось с тем, что ими потреблялось с овощами, в том числе листовыми, большое количество фолиевой кислоты, которая обладает также антианемическими свойствами. Лицам, находящимся на преимущественно растительной пище, может быть рекомендовано дополнительное введение препарата витамина В₁₂ перорально или парентерально.

Потребность в витамине В₁₂ повышается у беременных, особенно во вторую половину беременности, когда запасы витамина В₁₂ могут истощаться. Имеются наблюдения, подтверждающие факт постепенного понижения содержания витамина В₁₂ в крови у беременных и более высокого его содержания в сыворотке крови новорожденного.

Высказывавшиеся некоторыми авторами (Weitzel, Chow и др.) соображения о необходимости добавления детям в рацион питания витамина В₁₂ не получили убедительного обоснования и подверглись критике. Рядом исследователей не отмечено положительного влияния добавления к рациону питания витамина В₁₂ у физически отсталых, плохо питавшихся детей и недоношенных.

Не было получено также достаточных оснований для добавления витамина В₁₂ к рациону пожилых людей.

Несмотря на известное понижение у этих лиц уровня витамина B_{12} в сыворотке крови, содержание его в печени оказалось нормальным и не было выявлено каких-либо симптомов B_{12} -гиповитаминоза.

Источником витамина B_{12} в питании человека служат продукты животного происхождения (табл. 7).

Таблица 7
Содержание витамина B_{12} в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание витамина B_{12} в γ на 100 г продукта
Говядина	2—8
Печень говяжья	50—130
Почки говяжьи	25—50
Сердце говяжье	25
Свинина	0,1—5
Телятина	2
Молоко коровье	0,2—0,6
» козье	0,01
Сыр	1,4—3,6
Сельдь	9—11
Камбала	10
Треска	10
Печень трески	40
Скумбрия	14
Икра скумбрии	7
Пикша	11
Мука рыбная обычная	10—25
Яйцо (желток)	1,2

Пекарские и пивные дрожжи витамина B_{12} не содержат.

ТОКСИЧНОСТЬ

Витамин B_{12} нетоксичен. При избыточном введении витамина B_{12} здоровому человеку не наблюдается каких-либо патологических изменений. Излишне введенное количество витамина B_{12} выделяется с мочой. Следует соблюдать осторожность, применяя витамин B_{12} при стенокардии, так как известны случаи ухудшения течения заболевания (учащение приступов, усиление болей

в сердце) после введения этого витамина. Этим больным дозировки ограничивают от 30 до 60—100 γ в сутки.

Известны отдельные случаи повышенной чувствительности к витамину B_{12} , однако имевшая место аллергическая реакция иногда объяснялась не самим витамином, а возможно наличием посторонних примесей в препарате.

B_{12} -АВИТАМИНОЗ

Злокачественное малокровие, или болезнь Аддисона — Бирмера, следует рассматривать как проявление эндогенного (гастрогенного или энтерогенного) B_{12} -авитаминоза, т. е. возникающего не вследствие недостаточного поступления витамина B_{12} с пищей, а из-за нарушения усвоения и использования этого витамина в организме. Речь идет о прекращении выработки организмом внутреннего фактора Касла или о резком его недостатке, отсутствии достаточного количества белка-акцептора в кишечнике, вследствие чего нарушается усвоение витамина B_{12} .

B_{12} -витаминная недостаточность может развиваться при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с нарушением его функций (например, после тотальной или субтотальной резекции желудка, при диффузном гастрите с распространенным полипозом), вследствие чего прекращается или уменьшается продукция внутреннего фактора.

Нарушение всасывания в тонком кишечнике (например, при спру) также приводит к потере витамина B_{12} вместе с неусвоенной пищей. По данным Nyberg и Ungley, широкий лентец, поглощая витамин B_{12} , может создавать недостаточность витамина у человека и вызывать ботриоцефальную пернициозную анемию. Состояние после оперативного вмешательства на тонком кишечнике (частичная резекция) также может способствовать развитию B_{12} -авитаминоза. Нарушение усвоения витамина B_{12} ведет к нарушениям нормальной функции кроветворных органов и в конечном результате приводит к болезни Аддисона — Бирмера.

Злокачественным малокровием заболевают преимущественно в зрелом возрасте (30—50 лет). Заболевание характеризуется нарушениями со стороны органов крово-

творения, нервной системы и органов пищеварения. Клинический комплекс проявлений болезни достаточно характерен. Больные жалуются на слабость, быструю утомляемость, пониженную работоспособность, головокружение, раздражительность, одышку, сердцебиение. Иногда возникают неприятные ощущения, покалывание или жжение в области языка, снижение или потеря аппетита, ухудшение памяти, похолодание и парестезия конечностей. При осмотре больного кожа и слизистые бледны, склеры слегка желтушны. Нередко наблюдаются пастозность, одутловатость лица, отеки на ногах. Значительные изменения обнаруживаются на языке: в начале заболевания он темно-красного цвета, с набухшими сосочками, в дальнейшем он становится гладким, лишенным сосочков и складок, как бы полированным. Резко уменьшено количество вкусовых сосочков. В некоторых случаях на слизистой рта появляются воспалительные изменения в виде афт и мелких эрозий или язвочек.

При исследовании желудочного содержимого, как правило, определяется гистаминрефрактерная ахлоргидрия. Часто нарушается функция кишечника: у некоторых больных понос, у других — запор, вздутие живота. При рентгеноскопии и гастроскопии определяется часто атрофия слизистой оболочки желудка, в некоторых случаях полипоз слизистой. Микроскопическое исследование устанавливает наличие атрофии желудочных желез. Отмечается небольшое увеличение печени и селезенки.

Со стороны нервной системы выявляются симптомы дегенерации и склероза главным образом задних, а также боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз); снижение (иногда отсутствие) рефлексов, появление патологических рефлексов, атаксия, нарушение глубокой и затем поверхностной чувствительности (ощущение ползания мурашек, онемение и др.). Позднее нарушаются функции сфинктера мочевого пузыря и прямой кишки. Часто наблюдается повышение температуры тела, связанное, по-видимому, с резким распадом патологически измененных эритроцитов.

Наиболее характерные изменения наблюдаются со стороны крови: резкое снижение числа эритроцитов и менее выраженное понижение содержания в них гемоглобина; поэтому анемия носит гиперхромный характер и цветной показатель бывает больше единицы. Другим

важнейшим показателем является макроцитоз и мегалоцитоз. Таким образом, заболевание характеризуется гиперхромией, макро- и мегалоцитарной анемией с выраженным мегалобластическим сдвигом кроветворения, иногда вплоть до полного прекращения нормобластического эритропоэза. Число лейкоцитов снижается до 2000—3000, а лейкоцитарная формула обнаруживает нейтропению, относительный лимфоцитоз, снижение числа эозинофилов и моноцитов. Отмечается также уменьшение числа тромбоцитов, что приводит в некоторых случаях к явлениям геморрагического диатеза и повышению гемолиза, повышается содержание билирубина в крови, усиленно выделяются желчные пигменты с желчью и калом. Реакция оседания эритроцитов ускорена.

Изменения в периферической крови объясняются нарушением эритропоэза в костном мозгу. У больных снижено общее количество белка за счет гипальбуминемии, содержание глобулинов повышено.

Диагностика пернициозной анемии при типичной картине не вызывает затруднения. При постановке диагноза учитывается весь симптомокомплекс заболевания (клиническая картина, анализ крови). В сомнительных случаях прибегают к пункции костного мозга.

Существенное значение для диагностики пернициозной анемии имеет количественное определение гастромукопротеина в желудочном содержимом. Определение производится биохимическим способом по методике Glass и Boyd или при помощи радиоактивного витамина B_{12} (Wolff, Nabet). Низкое содержание в желудочном соке гастромукопротеина является веским основанием для диагноза пернициозной анемии.

Лечение B_{12} -авитаминоза. Парентеральное введение больным витамина B_{12} стимулирует и регулирует функцию костного мозга и нормализует кроветворение.

В первые же дни после инъекции витамина B_{12} у больных наступает заметное улучшение самочувствия, уменьшаются, а затем и исчезают явления глоссита и сосочки языка приобретают нормальный вид, постепенно восстанавливается аппетит и проходят диспепсические явления, слабость. Через 4—6 дней после начала лечения наступает ретикулоцитарный криз; постепенно увеличивается количество эритроцитов, нарастает содержание

гемоглобина в крови и цветной показатель приходит к норме, исчезают атипические форменные элементы, наблюдается быстрый переход мегалобластического кроветворения на нормобластическое. Одновременно увеличивается количество лейкоцитов, снижается РОЭ. Постепенно увеличивается содержание альбуминов в крови, свидетельствующее об улучшении функции печени, и снижается содержание глобулинов. Значительно уменьшаются расстройства со стороны нервной системы. Проходит чувство онемения, холода и покалывания, исчезает ощущение ползания мурашек по телу, восстанавливается полностью или улучшается чувствительность (болевая и температурная), координация движений, проходят и другие неврологические расстройства. Неврологические расстройства при болезни Аддисона—Бирмера, возникшие незадолго до начала лечения, обычно ликвидируются довольно быстро. Расстройства, вызванные изменениями в спинном мозгу, проходят медленно и неполностью.

Инъекция витамина B_{12} больному с болезнью Аддисона — Бирмера вызывает повышение концентрации его в крови до нормальных показателей с последующим постепенным понижением в течение 24—72 часов. Поэтому при лечении больных со злокачественным малокровием рекомендуется вводить витамин B_{12} внутримышечно через каждые 1—2 дня по 30—100 γ . При достижении клинической и гематологической ремиссии переходят на поддерживающие дозы по 100 γ 1—2 раза в месяц. С. М. Рысс рекомендует по окончании курса B_{12} -витаминотерапии в течение 6 месяцев вводить 250 γ витамина B_{12} один раз в 2 недели, а в дальнейшем один раз — в 4 недели. Однако при определении дозировки и срока введения необходим индивидуальный подход. Лечение малыми дозами (по 30 γ 1—2 раза в месяц) не предохраняет от развития симптомов фуникулярного миелоза (Т. А. Черцова с соавторами). Дозировку витамина B_{12} в приведенных пределах (от 30 до 100 γ) необходимо варьировать в соответствии с индивидуальными особенностями больного, тяжестью заболевания, степенью анемизации к моменту начала лечения, терапевтической эффективностью применяемых дозировок и т. п.

При пернициозной анемии, протекающей с явлениями фуникулярного миелоза, рекомендуют возрастающие

дозы от 200 до 1
тролем состава
индивидуальной
с соавторами).
лучше всего спо
кулярного миел
тельные процес
рефлексы.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИ

Многообраз
 B_{12} в организм
его при ряде
Полученные
позволяют ши
нарушений фу
обменных про
системы и др.

Кроме боле
меняют при с
ческая и нетр
кислотой; 2)
мии беремен
4) макроцита
ахилии, полиг
мии поддаются
с фолиевой ки
или частично
форме также
заболевания
ния в предоп
8) токсическ
свинцом и др
циях, связанн
вая болезнь;
печени; 11) б
низирующие
склероз, энце
радикулит, к
тики парали
заболевания
экзема, раст

дозы от 200 до 1000 γ ежедневно с систематическим контролем состава крови для установления пороговой дозы, индивидуальной для каждого больного (Т. А. Чернцова с соавторами). Применение витамина В₁₂ в этих дозах лучше всего способствует исчезновению симптомов фуникулярного миелоза. Нормализуются тормозно-возбудительные процессы в коре головного мозга и сухожильные рефлексy.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Многообразные физиологические функции витамина В₁₂ в организме являются основанием для использования его при ряде заболеваний и расстройств у человека. Полученные клинические и экспериментальные данные позволяют широко рекомендовать витамин В₁₂ при ряде нарушений функций кроветворных органов, расстройств обменных процессов, изменений со стороны нервной системы и др.

Кроме болезни Аддисона—Бирмера, витамин В₁₂ применяют при следующих заболеваниях: 1) спру (тропическая и нетропические формы) в сочетании с фолиевой кислотой; 2) мегалобластические анемии у детей; 3) анемии беременных в сочетании с фолиевой кислотой; 4) макроцитарные, гастроэнтерогенные анемии на почве ахилии, полипоза, хронических колитов — лучше эти анемии поддаются лечению при сочетании витамина В₁₂ с фолиевой кислотой; 5) анемия после резекции желудка или частичной резекции кишечника, при гиперхромной форме также в сочетании с железом; 6) анемия на почве заболевания раком; 7) анемии различного происхождения в предоперационный и послеоперационный периоды; 8) токсические анемии на почве интоксикации бензолом, свинцом и другими веществами, а также при интоксикациях, связанных с отравлением антибиотиками; 9) лучевая болезнь; 10) острые и хронические гепатиты, циррозы печени; 11) боковой амиотрофический склероз и демиелинизирующие заболевания нервной системы (рассеянный склероз, энцефаломиелиты, невралгии тройничного нерва, радикулит, каузалгии, фантомные боли), для профилактики параличей при полиомиелите; 12) аллергические заболевания (бронхиальная астма, крапивница и др.), экзема, распространенный эксудативный диатез в дет-

ском возрасте; 13) остеоартриты; 14) дистрофические состояния после различных заболеваний, особенно дистрофии после перенесенных острых желудочно-кишечных заболеваний в раннем детском возрасте. С целью расширения и уточнения показаний к применению в последние годы широко изучается возможность использования витамина B_{12} при ряде других заболеваний.

При заболеваниях органов пищеварения. В работе О. Л. Гордона с соавторами было подтверждено, что гиперхромная анемия, развивающаяся у больных после тотальной резекции желудка, связана с эндогенной B_{12} -витаминной недостаточностью. Парентеральное введение витамина B_{12} оказывало терапевтический эффект и его с успехом можно использовать как для лечения, так и для предупреждения гиперхромной анемии после тотальной резекции желудка. Наряду с воздействием на гемопоэз витамин B_{12} благоприятно действует на общее состояние больных, на нервную систему и на обмен веществ. Систематическое применение витамина B_{12} парентерально один раз в 7—10 дней по 20—30 γ обеспечивает нормальное содержание его в крови больных, перенесших гастрэктомию, и предупреждает рецидив гиперхромной анемии (Г. Ф. Маркова).

Аналогичные данные получены В. С. Лавровой, установившей, что развитие B_{12} -авитаминоза является довольно частым осложнением у больных спустя 3 года и более после тотальной резекции желудка. В исключительных случаях эти явления наступают уже в течение первого года после операции. Субтотальная и частичная резекция желудка значительно реже сопровождается развитием B_{12} -авитаминоза и в более поздние сроки.

Применяя внутримышечно витамин B_{12} в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (по 100 γ через день или ежедневно по 50 γ в течение 20—25 дней), С. М. Бременер, Зуева З. В. на большой группе больных (200 человек) отметили значительное улучшение общего состояния больных (улучшение самочувствия, аппетита, появление чувства бодрости, прибавка в весе в среднем на 3 кг), исчезновение болей в эпигастральной области и диспепсических явлений у большинства больных и значительное уменьшение этих симптомов у остальных. Было выявлено также уменьшение секреторного слоя, пониже-

ние часового напряжения желудочной секреции и нормализация моторно-эвакуаторной функции желудка; после проведенного лечения было установлено (П. Д. Тарнопольская) исчезновение симптома ниши у 82% больных, в том числе при язвенной болезни желудка — 88%, двенадцатиперстной кишки — в 81% случаев. По-видимому, лучший клинический эффект наблюдался у больных с явлениями нарушения трофики тканей.

Основанием для постановки этих наблюдений явились исследования, указывающие, что витамин B_{12} , стимулируя обменные процессы в организме, улучшает трофику тканей, играет существенную роль в некоторых энзиматических процессах, способствует регенерации нервной ткани.

Другая точка зрения на механизм положительного действия витамина B_{12} при язвенной болезни высказана А. Ш. Лазетником, установившим, что введение витамина B_{12} способствует заживлению экспериментальной язвы желудка у собак, вызванной атофаном.

Автор объясняет этот факт нарушением функций печени, вызываемых атофаном (снижение активности холинэстеразы и протромбинового индекса), вследствие чего образующееся нормальное количество ацетилхолина не может быть разрушено, что поддерживает патологический процесс в желудке.

Витамин B_{12} оказывает положительное влияние на патологически нарушенные функции печени и тем способствует заживлению язвы.

Автор полагает на основании имеющихся в литературе данных (И. Х. Гарифулин, Н. М. Мусуляк, А. А. Шелагуров, С. Н. Савченко), что у больных язвенной болезнью имеются также нарушения функции печени и поэтому введение витамина B_{12} , устраняя эти нарушения, благоприятствует заживлению язвы.

При атеросклерозе. В работе Л. П. Мотовиловой, лечившей витамином B_{12} больных атеросклерозом венечных сосудов с явлениями коронарной недостаточности, выявлено снижение холестерина в крови у части больных, повышение лецитина у большинства больных и увеличение лецитин-холестеринового коэффициента. Эти благоприятные сдвиги в содержании липидов крови сохранялись не менее 2 месяцев по окончании лечения.

Благоприятные сдвиги в обмене липидов крови и клинической картине получены также Л. Г. Фоминой, применявшей витамин В₁₂ в сочетании с тестостерон-пропионатом у больных коронарным атеросклерозом.

Ряд авторов (А. Г. Артамонова, В. И. Бобкова, П. Е. Лукомский, Chow) отмечает благоприятное действие витамина В₁₂ на обмен липидов при атеросклерозе коронарных сосудов.

Подводя итоги проведенным наблюдениям, следует присоединиться к выводам Л. Н. Игнатовой, показавшей в клинических условиях, что под влиянием витамина В₁₂ происходит существенное снижение уровня холестерина и одновременное повышение содержания фосфолипидов и, следовательно, увеличение фосфолипидно-холестеринового коэффициента.

Эти изменения в подавляющем большинстве случаев сочетаются со значительным повышением уровня холина в крови и позволяют предположить, что благоприятное действие витамина В₁₂ при атеросклерозе обусловлено липотропным его действием. Автор рекомендует применение витамина В₁₂ (по 100 γ ежедневно; курс лечения 2 недели) в лечебных целях больным атеросклерозом.

При лечении больных атеросклерозом наблюдаются в некоторых случаях колебания в содержании протромбина (повышение и понижение) и времени свертывания крови (замедление и ускорение); поэтому данные показатели должны находиться в поле зрения врача при лечении витамином В₁₂ больных атеросклерозом.

В хирургической практике. Значительное число исследований посвящено применению витамина В₁₂ в хирургической практике в качестве средства, стимулирующего восстановление функций периферического нерва, способствующего активному формированию костной мозоли и сокращению срока сращения обломков кости и заживления ран.

Как известно, после разрыва одного или нескольких нервов в тканях происходят различные изменения дегенеративного и дистрофического характера, в частности резко снижается содержание нуклеиновых кислот и белка, а витамин В₁₂, как указывалось ранее, участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белка и активно влияет на обмен веществ.

В исследовании С. В. Андреевым что при использовании раннее и более травматизирующей терапии у больных, которые более быстрое и уменьшение в ном аппарате. В₁₂ является пии, оказывая после травмы К. М. Винцент

На основании биологических заключению, что уменьшению и понента травмы быстрым лече

Применение ломов стимул ки лечения б

Эти данные довой и Т. И. витамина В₁₂ нижней конеч обладая стиму восстановлен но воздейств и нервной с значительно дующей пер сроки лечени

В работе витамина В₁₂ ткани. Периф у больных, и раньше, чем Кроме того, костной моз кости на 1-

В исследовании, проведенном Н. Н. Приоровым, С. В. Андреевым и Т. И. Черкасовой, было установлено, что при использовании витамина В₁₂ в комплексной терапии повреждений периферических нервов получено более раннее и более совершенное восстановление функций травмированного нерва, чем при других средствах стимулирующей терапии. При неполной реиннервации мышц у больных, которым вводили витамин В₁₂, наблюдалось более быстрое развитие компенсаторных приспособлений и уменьшение функциональных сдвигов в нервно-мышечном аппарате. Авторы приходят к выводу, что витамин В₁₂ является мощным средством стимулирующей терапии, оказывая влияние на восстановительные процессы после травмы. К аналогичным выводам приходят К. М. Винцентини и М. П. Гиршман, Д. К. Языков и др.

На основании собственных наблюдений (электрофизиологических исследований) Д. К. Языков приходит к заключению, что применение витамина В₁₂ способствует уменьшению или полному устранению центрального компонента травмы и всегда сопровождается относительно быстрым лечебным эффектом.

Применение витамина В₁₂ при лечении костных переломов стимулирует процесс остеогенеза и сокращает сроки лечения больных на 15—20% (Д. К. Языков).

Эти данные находят подтверждение в работе В. Д. Дедовой и Т. И. Черкасовой, применявших большие дозы витамина В₁₂ после оперативного удлинения укороченной нижней конечности. По заключению авторов, витамин В₁₂, обладая стимулирующим влиянием на регенерацию и восстановление функций травмированных нервов, активно воздействует и на обменные процессы в костном мозгу и нервной системе в период растяжения. Витамин В₁₂ значительно сокращает сроки образования и последующей перестройки костной мозоли и, следовательно, сроки лечения.

В работе Л. А. Смирновой подтверждается влияние витамина В₁₂ на ускорение процесса регенерации костной ткани. Периостальная костная мозоль обнаруживается у больных, которым вводили витамин В₁₂ на 8—12 дней раньше, чем у больных, не получавших этого витамина. Кроме того, отмечается более активное формирование костной мозоли и сокращение срока сращения обломка кости на 1—1½ месяца. Автор также указывает, что под

влиянием витамина B_{12} восстанавливаются в более короткий срок нарушения и возбудимость травмированных мышц.

Findlay считает, что витамин B_{12} вызывает повышение прочности тканей раны только при условии достаточного содержания белка в диете, так как при низком содержании белка витамин B_{12} не оказывает влияния на прочность тканей раны.

Приведенные исследования позволяют рекомендовать применение витамина B_{12} в сочетании с комплексной терапией, включая диету с достаточным содержанием белка, в тех случаях, когда необходимо стимулировать восстановительные процессы при лечении различных нейро-травм, костных переломов и т. п.

При невралгиях. Имеется опыт применения витамина B_{12} для лечения больных невралгией тройничного нерва и глоссальгией.

С. А. Торосян лечил невралгию тройничного нерва и получил хороший эффект у 6 полностью выздоровевших из 8 леченных. Ф. А. Поемный и Н. С. Лобачева получили положительный результат у 11 больных невралгией тройничного нерва из 12 леченных, применяя массивные дозы по 1000 γ витамина B_{12} по 10—15 инъекций на курс лечения.

По данным В. А. Петрова, применение витамина B_{12} в дозе по 1000 γ у больных невралгией тройничного нерва дало положительный эффект в 48% случаев, при этом лучший результат был получен в начальных стадиях заболевания с нерезко выраженным болевым синдромом.

Дозы в 200 γ витамина B_{12} оказывают выраженный терапевтический эффект у больных глоссальгией, снимают болевой синдром и устраняют симптомы глоссальгии, а также улучшают состояние больного (В. А. Петров). Хороший результат получен при лечении больных глоссальгией также Е. В. Боровским и Ю. Д. Барышевой.

В педиатрической практике. Витамин B_{12} применялся в дозе 30—40 γ ежедневно или через день (8—10 инъекций) в комплексной терапии при пневмониях у детей с хроническими расстройствами питания и анемией; у половины детей наблюдалось затяжное рецидивирующее течение пневмонии. У большинства из них имелось значительное повышение вakat-кислорода крови (110—249 мг%). Было установлено, что у детей, полу-

чающих витами-
лось повышени
вакат-кислород
стойкое нараст
не получавших
сильченко). Ав
менения вита
раннего возраст

К аналогич
менявший вита
пневмоний у
чающих витам
активнее, чем
количества эр
и процесс выз
комендует при
пии бронхопне

Благоприя
Р. М. Мамиш
 B_{12} (по 20—3
месяцев) дет
шихся лечени
с последую

Авторы р
у детей и сч
мином B_{12}
случаях ан
Авторы под
лечении вит
лезненны.

При б
китина изуч
волчанки. I
рапевтическ
свежих фор
формах за
больных др

Лечебные д

Витами
ном раство
в каждой

чавших витамин B_{12} , выздоровление чаще сопровождалось повышением уровня гемоглобина и нормализацией вкислорода и было отмечено более выраженное и стойкое нарастание веса по сравнению с группой детей, не получавших витамина B_{12} (А. С. Василенко, Т. А. Васильченко). Авторы указывают на целесообразность применения витамина B_{12} при лечении пневмонии у детей раннего возраста.

К аналогичным выводам приходит И. Н. Усов, применявший витамин B_{12} в комплексной терапии бронхопневмоний у детей раннего возраста. У детей, получавших витамин B_{12} в остром периоде заболевания, активнее, чем в контрольной группе, идет увеличение количества эритроцитов и гемоглобина, нарастание веса и процесс выздоровления протекает быстрее. Автор рекомендует применять витамин B_{12} в комплексной терапии бронхопневмонии у детей раннего возраста.

Благоприятный терапевтический эффект получили Р. М. Мамиш и Р. И. Еникеева при лечении витамином B_{12} (по 20—30 γ внутримышечно на протяжении 1—1½ месяцев) детей, больных анемией. У всех детей, подвергшихся лечению, в прошлом отмечались дефекты питания с последующим присоединением различных инфекций.

Авторы рекомендуют витамин B_{12} при лечении анемий у детей и считают целесообразным одновременно с витамином B_{12} применять препараты железа, а в тяжелых случаях анемий — одно-двукратные трансфузии крови. Авторы подчеркивают отсутствие побочных явлений при лечении витамином B_{12} ; кроме того, инъекции его безболезненны.

При болезнях кожи. В. А. Лаптев и А. Ф. Никитина изучали влияние витамина B_{12} на течение красной волчанки. Применение витамина B_{12} дает известный терапевтический эффект в основном при поверхностных свежих формах красной волчанки; при инфильтративных формах заболевания приходится обычно долечивать больных другими общими и местными средствами.

Лечебные дозы и препараты витамина B_{12}

Витамин B_{12} выпускается в ампулах в 0,9% стерильном растворе хлористого натрия по 1 мл с содержанием в каждой ампуле 30, 100, 200 и 500 γ витамина. Раствор

имеет розовый цвет разной степени интенсивности в зависимости от количества содержащегося в нем витамина В₁₂. Препарат используется для внутримышечного и внутривенного введения. Сохраняется в защищенном от света месте. Витамин В₁₂ выпускается также в виде кристаллического порошка и таблеток с содержанием 500 γ витамина в одной таблетке.

Лечебная доза витамина В₁₂ колеблется от 30 до 100 γ в сутки при парентеральном введении и от 500 до 2500 γ — при пероральном введении в зависимости от характера заболевания, тяжести процесса и терапевтического эффекта.

При макроцитарных анемиях с поражениями нервной системы рекомендуются парентерально возрастающие дозы от 200 до 1000 мг ежедневно.

При остальных перечисленных выше анемиях витамин В₁₂ применяется по 30—100 γ 2—3 раза в неделю до получения стойкого терапевтического эффекта.

При дистрофиях у детей раннего возраста вводят 15—30 γ витамина через день.

При неврологических заболеваниях, протекающих с болевым симптомом, применяются возрастающие дозы витамина В₁₂ от 200 до 1000 γ на инъекцию в зависимости от индивидуальной чувствительности к препарату. После исчезновения основных симптомов заболевания инъекции витамина В₁₂ продолжают по 100 γ ежедневно до 2 недель.

Применение витамина В₁₂ в дозе свыше 100 γ на инъекцию должно проводиться под систематическим контролем состава периферической крови. Если обнаружится тенденция к развитию эритроцитоза и лейкоцитоза, то указанную дозировку следует снижать или временно прекращать лечение.

Кроме того, выпускаются следующие препараты, содержащие витамин В₁₂.

Муковит состоит из белкового препарата, содержащего мукопротеин (очищенной глобулиновой фракции слизистой оболочки пилорической части желудка свиней) 0,2 г и 200 или 500 γ витамина В₁₂. Назначается перорально по 3 таблетки и более в сутки до наступления ретикулоцитарного криза, а затем по 1—2 таблетки в сутки. Поддерживающая доза — одна таблетка через 3—5 дней.

Антианем
из печени кру
1,67 мг % сери
0,6 γ витамина
уступает витам
применяется по
2 мл, в тяже
6—8 мл в сутк
Ка мполо
водный экстра
морских звере
держатся 1,3
экстрагируем
пает витамин
меняется в
через день. К
значают по
2 мл. Так ка
новременно
вокаина.

Гепави
20 γ витам
2 мл. Ввод
2—3 раза
по 1 мл 2

Антианемин представляет собой водный экстракт из печени крупного рогатого скота с добавлением 1,67 мг% сернокислого кобальта. Содержит в 1 мл 0,6 γ витамина В₁₂. По лечебному эффекту значительно уступает витамину В₁₂. Выпускается в ампулах по 2 мл; применяется по 2—4 мл внутримышечно, детям по 0,5—2 мл, в тяжелых случаях взрослым дозу повышают до 6—8 мл в сутки.

Камполон представляет собой концентрированный водный экстракт из печени крупного рогатого скота или морских зверей (киты, дельфины). В 1 мл препарата содержатся 1,3 γ витамина В₁₂, а также другие вещества, экстрагируемые из печени. По лечебному эффекту уступает витамину В₁₂. Выпускается в ампулах по 2 мл; применяется внутримышечно по 2—4 мл ежедневно или через день. Курс лечения 25—40 дней. Детям до года назначают по 0,5 мл; 2—5 лет — до 1 мл; 6—12 лет — до 2 мл. Так как инъекции препарата болезненны, то одновременно с камполоном вводят 1 мл 1% раствора новокаина.

Гепавит — препарат печени с содержанием 10 и 20 γ витамина В₁₂ в 1 мл. Выпускается в ампулах по 2 мл. Вводят внутримышечно или подкожно по 2—4 мл 2—3 раза в неделю до наступления ремиссии, затем — по 1 мл 2 раза в неделю.

Фолиевая кислота

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фолиевая кислота представляет собой бледно-желтый мелкокристаллический порошок, плохо растворимый в воде, не растворимый в спирту, эфире. Растворяется фолиевая кислота в щелочах и концентрированных минеральных и органических кислотах и метиловом спирту. Водные растворы фолиевой кислоты разрушаются под действием света. Фолиевая кислота состоит из птеридинового ядра, пара-аминобензойной и глютаминовой кислот. Химическое обозначение фолиевой кислоты — птероилглютаминовая кислота.

Фолиевая кислота была впервые выделена в 1941 г. из листьев шпината. В 1945 г. из печени и дрожжей был выделен наиболее чистый препарат кристаллической птероилглютаминовой кислоты, который оказался идентичным с препаратом, получаемым синтетическим путем. Химическая формула фолиевой кислоты $C_{15}H_{15}O_8N_5$.

Свое название фолиевая кислота получила от латинского слова *folium*, что означает лист, так как она содержится в большом количестве в листьях растений.

В настоящее время известен активный дериват фолиевой кислоты — фолиновая кислота, обнаруженная в дрожжах, в тканях животных и человека, главным образом в печени и почках. По-видимому, в этих органах под действием ферментов фолиевая кислота превращается в фолиновую кислоту (называемую также цитроворум — фактор).

Фолиновая кислота активнее фолиевой кислоты в 100 раз. В превращении фолиевой кислоты в фолиновую важную роль играет аскорбиновая кислота, усиливающая эту реакцию. При приеме внутрь препаратов фолиевой и аскорбиновой кислот повышается выделение с мочой фолиновой кислоты. Аскорбиновая кислота игра-

ет роль «защитного фактора» при реакциях использования фолиевой кислоты в организме. Имеющаяся тесная связь между функциями фолиевой кислоты и витамином В₁₂ позволила предположить, что последний катализирует превращение фолиевой кислоты в фолиновую или в какую-нибудь другую действенную форму. Однако до настоящего времени отсутствуют убедительные экспериментальные данные, которые могли бы подтвердить это предположение.

В пищевых продуктах фолиевая кислота содержится главным образом в связанной форме и в организме она превращается в свободную форму. Предполагается, что фермент конъюгаза обладает способностью освобождать связанную форму фолиевой кислоты и превращать ее в свободную; фермент содержится в основном в печени, а также в желудке.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Влияние на органы кроветворения. Основным свойством фолиевой кислоты является стимуляция и регуляция функций органов кроветворения. Фолиевая кислота обладает антианемическими свойствами. При хроническом недостатке фолиевой кислоты нарушается образование эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Созревание эритроцитов тормозится сильнее, чем синтез гемоглобина, поэтому эритроциты содержат повышенное количество гемоглобина; таким образом наблюдается гиперхромия. Кроветворение переключается с нормобластического на мегалобластическое, что ведет к развитию макроцитарной анемии, гипербилирубинемии и уробилинурии. При остром недостатке в фолиевой кислоте развивается гранулоцитопения и тромбоцитопения.

Влияние на обмен белка. Фолиевая кислота играет известную роль в обмене белков, в частности в качестве катализатора синтеза аминокислот. Она оказывает также каталитическое действие на связывание белков и простетической группы протеидов. Фолиевая кислота участвует в биосинтезе и обмене нуклеиновых кислот, тормозит деятельность ксантиноксидазы, что ограничивает расщепление пуриновых оснований и способствует их накоплению в организме. Она способствует использованию организмом глютаминовой кислоты и ти-

розина. Фолиевая кислота входит в состав ферментной системы и участвует в окислении тирозина, а также играет важную роль в процессе образования метионина из гомоцистеина и бетаина из холина. Фолиевая кислота необходима для образования метильных групп, поэтому она может уменьшать потребность организма в других источниках метильных групп — метионине и холине — и оказывать сберегающее холин действие (Л. А. Черкес).

Влияние на рост. Фолиевая кислота стимулирует рост животных, что объясняется ее ролью в обмене и биосинтезе нуклеиновых кислот и синтезе белка.

Влияние на интоксикации. О. Г. Васильевой, Л. А. Зориной и Ю. П. Саниной было показано положительное действие фолиевой кислоты при бензольной интоксикации у кроликов. Через 20 дней после начала лечения фолиевой кислотой число лейкоцитов в крови нормализовалось (13 000—14 000 вместо 7000—7500), увеличилось количество гемоглобина. В последующие дни количество лейкоцитов и гемоглобина продолжало нарастать, в то время как у животных, не получавших фолиевой кислоты, количество лейкоцитов и гемоглобина продолжало уменьшаться. Авторы рекомендуют применять фолиевую кислоту при бензольной интоксикации.

Фолиевая кислота оказалась эффективной в терапии экспериментальной свинцовой интоксикации. Н. К. Кулагина показала, что введение фолиевой кислоты животным тормозило развитие анемии и других симптомов свинцовой интоксикации и вызывало большую выживаемость животных (морских свинок) по сравнению с контрольными.

Положительный эффект от применения фолиевой кислоты при свинцовой интоксикации, несмотря на продолжавшееся поступление в организм свинца, позволяет автору высказать предположение о целесообразности устанавливать на производствах, где работающие подвергаются хроническому воздействию свинца, специальный пищевой рацион, обогащенный фолиевой кислотой.

Влияние на лучевую интоксикацию. Учитывая, что при лучевой интоксикации значительно страдает система кроветворения, а фолиевая кислота является одним из стимуляторов кроветворения, были предприняты экспериментальные исследования, имевшие целью изучить возможность применения этого витамина для профилактики и лечения лучевой интоксикации.

В. П. Калашникова установила нарушение обмена фолиевой и никотиновой кислот после однократного рентгеновского облучения большими дозами (500—600 r). Назначение больным фолиевой и никотиновой кислот оказывало благоприятное влияние на течение лучевой болезни. При дробном облучении малыми дозами (по 50 r) через день в течение 12—16 дней не было отмечено нарушений обмена фолиевой кислоты; все же применение в большой дозе фолиевой кислоты оказывало некоторое благоприятное влияние на течение лучевой болезни. Это проявлялось в более постепенном понижении количества лейкоцитов в крови и менее выраженном снижении веса тела подопытных животных.

Далее В. П. Калашникова показала, что добавление фолиевой кислоты к синтетической диете (1 мг на крысу) оказывало благоприятный эффект при острой лучевой болезни. У этих животных раньше восстанавливался аппетит, вес, отмечалось более раннее и интенсивное увеличение лейкоцитов в крови, чем у животных, не получавших фолиевой кислоты. Действие фолиевой кислоты проявлялось не в первые дни после облучения, а лишь к концу 2-й недели.

Результаты применения фолиевой кислоты при подострой лучевой болезни, вызванной хроническим воздействием рентгеновых лучей, сообщены О. И. Белоусовой. Автор установил в эксперименте на морских свинках, что профилактическое применение фолиевой кислоты до облучения не оказывало влияния на течение подострой лучевой болезни. Применение фолиевой кислоты с лечебной целью в дозе 1 мг/кг веса 3 раза в неделю в течение всего периода облучений, начиная с первых суток, увеличивало выживаемость и продолжительность жизни морских свинок. Меньшие дозы фолиевой кислоты, а также введение фолиевой кислоты 2 раза в неделю или ежедневно не оказывали действия на эти показатели. Нарушения кроветворения у морских свинок, получавших фолиевую кислоту, были менее выражены, чем у контрольных. Количество эритроцитов, лейкоцитов и особенно тромбоцитов у леченых свинок после облучения (600 r) было более высоким, чем у контрольных.

Е. В. Донецкая и сотрудники обнаружили, что включение фолиевой кислоты (в дозе 150 γ в сутки) в пищевую рацион белых крыс, подвергавшихся облучению ма-

лыми дозами радиоактивного кобальта или рентгеновскими лучами в дозе 100 г, положительно влияло на устойчивость организма к облучению. Это сказалось в удлинении сроков жизни животных. На этом основании авторы рекомендуют фолиевую кислоту для профилактики лучевых поражений.

Таким образом, на основании приведенных экспериментальных данных можно сделать вывод, что фолиевая кислота в определенных дозах благоприятно влияет на течение лучевой интоксикации.

Б. А. Кудряшов и сотрудники установили, что решающее значение для сохранения обменных процессов, которые при участии витамина B_{12} и фолиевой кислоты обеспечивают кроветворную функцию костного мозга, имеет экранизация свинцовой пластинкой ткани печени при общем облучении. Одновременное внутримышечное введение витамина B_{12} и фолиевой кислоты крысам, экранированным при облучении свинцовой пластинкой в области поясницы, в значительной степени сохраняет во всех стадиях лучевой болезни тромбопластическую активность крови и ускоряет восстановление ее до нормального уровня. Без указанной защиты печени у крыс, облученных лучами Рентгена (доза 400—650 г), внутримышечное введение животным витамина B_{12} или фолиевой кислоты или обоих витаминов вместе не оказывает положительного влияния на сохранение или восстановление тромбопластической активности крови.

Влияние на резистентность при туберкулезе. По данным Н. С. Столыгво и Э. А. Циеленс, введение фолиевой кислоты предупреждает снижение резистентности крыс к туберкулезу (наблюдающуюся при длительном лишении животных холина) и развитие жировой инфильтрации печени, одновременно повышает содержание холина в печени и плазме крови животных. Это наблюдение указывает, что в некоторых случаях фолиевая кислота играет положительную роль в восстановлении пониженной резистентности к туберкулезу.

Всасывание и обмен

Принятая перорально фолиевая кислота после освобождения из связанной формы пищеварительными соками всасывается в тонких кишках; далее поступает в раз-

ные органы: в почки, селезенку, в наибольшем количестве в печень и в меньшем — в легкие, надпочечники, мозг и сердце. Выделение фолиевой кислоты происходит с мочой, калом, потом и зависит от ряда причин, ■ первую очередь от количества принятой фолиевой кислоты. Если с пищей поступает за сутки 1 мг фолиевой кислоты, то с мочой выделяется от 2 до 4 γ.

Во много раз больше фолиевой кислоты выделяется с калом (примерно в 100 раз), чем с мочой, что частично связано с синтезом этого витамина кишечными бактериями. При введении препарата фолиевой кислоты резко повышается выделение ее с мочой. Так, при даче 5 мг препарата фолиевой кислоты у здоровых людей выделяется с мочой в первые 6 часов 1,5—2,5 мг (Stenkembt и др.).

По данным Mitchell, выделение фолиевой кислоты с потом в 5—6 раз превышает экскретируемое количество с мочой.

В качестве показателя обеспеченности организма фолиевой кислотой предложена проба с гистидином. По мнению А. В. Труфанова, определение в моче форминоглютаминовой кислоты (ФИГК) после нагрузки гистидином является относительно более надежным показателем обеспеченности организма фолиевой кислотой. Было установлено, что животные (крысы), находящиеся в состоянии фолиевой недостаточности, выделяют много ФИГК, причем параллельно усилению степени недостаточности повышалось выделение ФИГК (Bakerman и др.). ФИГК в организме образуется из гистидина.

З. Н. Джелиева, А. В. Труфанов, Г. М. Кюльян показали, что в 40% случаев у привозимых обезьян наблюдается повышенное выделение ФИГК с мочой после нагрузки гистидином. Дача обезьянам фолиевой кислоты снижала содержание ФИГК в моче.

Для исследования степени недостаточности в фолиевой кислоте рекомендуется после нагрузки гистидином (12—20 г) исследовать содержание ФИГК в моче в течение 48 часов. Повышенное выделение ФИГК указывает на состояние недостаточности в фолиевой кислоте.

При болезни Аддисона—Бирмера. Выделение фолиевой кислоты с мочой у больных пернициозной анемией значительно ниже, чем у здоровых людей; очевидно, потребность этих больных в фолиевой кислоте

выше нормальной. Следует учитывать, что при болезни Аддисона—Бирмера больные плохо усваивают фолиевую кислоту, содержащуюся в пищевых продуктах. Так, содержащаяся в дрожжах фолиевая кислота не вызывает у больных повышения ее экскреции с мочой; в то же время у здоровых людей в аналогичных условиях наблюдается повышенное выделение фолиевой кислоты с мочой.

Возможно, у больных злокачественным малокровием нарушены ферментные системы, связанные с процессами превращения фолиевой кислоты. Повышение экскреции с мочой фолиевой кислоты у больных пернициозной анемией свидетельствует об улучшении использования этого витамина организмом и обычно сопровождается улучшением клинической картины заболевания.

При циррозе печени. Обмен фолиевой кислоты нарушен при тяжелых хронических поражениях печени. И. Б. Лихциер и сотрудники изучали обмен фолиевой кислоты у больных циррозом печени (главным образом атрофическим). Было выявлено, что у больных со средней тяжестью заболевания выделение фолиевой кислоты с мочой выше, чем в контрольной группе. У больных с легкой и очень тяжелой формами заболевания выделение этого витамина с мочой оказалось очень низким. После нагрузки 30 мг фолиевой кислоты было отмечено повышенное выделение ее с мочой в контрольной группе и не было изменений в уринарной экскреции у больных, несмотря на повышение содержания фолиевой кислоты в крови. Сами авторы затрудняются объяснить этот факт, и необходимо дальнейшее исследование.

При хронических энтероколитах с анемиями. При хронических энтероколитах с анемиями выявлена недостаточность фолиевой кислоты (Б. М. Брагинский и Т. А. Кочетова). Контрольная группа выделяла до нагрузки фолиевой кислоты с суточной мочой 4,8—8,0 γ этого витамина; после нагрузки 10 мг фолиевой кислоты выделение с мочой значительно повысилось. Больные энтероколитом с анемией в большинстве случаев до нагрузки выделяли с суточной мочой до 5 γ фолиевой кислоты, а после введения 10 мг этого витамина у $\frac{2}{3}$ больных выделение не изменилось. Эта задержка фолиевой кислоты в организме позволила авторам прийти к выводу о состоянии недостаточности фолиевой кислоты у наблюдавшихся больных.

У пожилых лиц. Изменения в обмене фолиевой кислоты обнаружены у пожилых лиц (в возрасте от 62 лет до 91 года), как у мужчин, так и у женщин. У данных лиц, страдавших различными заболеваниями, но без гематологических нарушений, содержание фолиевой кислоты в крови оказалось сниженным более чем в 2 раза по сравнению с нормой.

Потребность в фолиевой кислоте и содержание ее в пищевых продуктах

Потребность человека в фолиевой кислоте составляет примерно 2—3 мг в сутки. В период беременности и кормления потребность женщины в фолиевой кислоте повышается. При низком содержании в пищевом рационе белка потребность в фолиевой кислоте также повышается.

Фолиевая кислота содержится во многих продуктах преимущественно растительного происхождения. Из животных продуктов больше всего фолиевая кислота содержится в печени убойных животных, меньше — в мясе. Хотя в каждом продукте содержится сравнительно немного фолиевой кислоты, но пища в целом покрывает потребность человека в этом витамине.

Содержание фолиевой кислоты в пищевых продуктах приведено в табл. 8.

ТОКСИЧНОСТЬ

Фолиевая кислота относится к сравнительно токсичным препаратам. Максимально допустимая разовая доза фолиевой кислоты не должна превышать 150 мг. Фолиевая кислота является более токсичной, чем другие витамины группы В (рибофлавин, пиридоксин и др.). Очень высокие дозы фолиевой кислоты могут вызывать действие, подобное гистамину.

АВИТАМИНОЗ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Недостаток фолиевой кислоты в организме вызывает у экспериментальных животных ряд нарушений в функции кроветворных органов, в органах пищеварения, нервной системе и др. У человека авитаминоз, вызванный отсутствием фолиевой кислоты в пище, не наблюдался.

Таблица 8

Содержание фолиевой кислоты в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание фолиевой кислоты в γ на 100 г продукта
Фасоль, бобы зеленые	220
Горох зеленый	25—120
Капуста цветная	50—160
» кочанная	90—100
Свекла	210
Морковь	60—130
Петрушка	170
Шпинат	100—130
Томаты	40—110
Картофель	140
Шампиньоны	100
Дыня	150
Кукуруза (зерно)	30
Ячмень (зерно)	65
Пшеница (зерно)	50—200
Земляные орехи (мука)	280
Куриная печень	100—150
Телячья »	430—880
Свиная »	65—150
Телячьи почки	70
Мясо крупного рогатого скота	30—100
Печень » » »	150—450
Сердце » » »	110
Почки » » »	30—100
Семга консервированная	87
Лосось	85
Женское молоко	33— 50
Коровье молоко цельное	3— 40
Яйцо	13— 30

Недостаток фолиевой кислоты в организме может возникнуть по многим причинам: при низком содержании фолиевой кислоты в пище, плохом всасывании ее в тонком кишечнике, нарушении условий, способствующих переходу фолиевой кислоты в фолиновую кислоту, при длительном рентгеновском облучении.

У животных часть фолиевой кислоты, необходимой для нормальной жизнедеятельности, синтезируется микрофлорой кишечника. При изменениях в бактериальной флоре кишечника, вызванных, например, применением

сульфаниламидных препаратов, биосинтез фолиевой кислоты в кишечнике может нарушаться.

Экспериментальные исследования на крысах, получавших длительно сульфаниламидные препараты, показали, что у подопытных животных наблюдается сначала задержка и остановка роста, затем возникает анемия и лейкопения. После введения фолиевой кислоты состав крови нормализуется.

В эксперименте на собаках (С. Я. Михлин) для получения состояния фолиевой недостаточности был применен антагонист фолиевой кислоты — аминоптерин. Одним из первых клинических проявлений фолиевой недостаточности были нарушения функций кишечника. При морфологическом исследовании отмечались своеобразные изменения в строении кишечного эпителия, близкие к тем, которые наблюдаются после рентгеновского облучения. Сходство усиливалось наличием лейкопении, которая также наблюдается при рентгеновском облучении. Острая фолиевая недостаточность, вызванная аминоптерином, приводила к нарушению образования и секреции важнейших пищеварительных ферментов в кишечнике (энтерокиназа и щелочная фосфатаза). Таким образом, обеспечение организма фолиевой кислотой совершенно необходимо для осуществления ферментовыделительной функции кишечника и восстановления кишечного эпителия. Приведенное исследование объясняет в известной мере положительный терапевтический эффект, наблюдаемый при применении фолиевой кислоты у больных спру и при некоторых других поражениях кишечника, где возможна недостаточность фолиевой кислоты.

Экспериментально острая фолиевая недостаточность была получена Н. П. Бочковым с соавторами у обезьян введением аминоптерина, препятствующего превращению фолиевой кислоты в фолиновую.

В первую очередь и больше всего при фолиевой недостаточности страдают системы пищеварения и кроветворения, что, по-видимому, связано с нарушением синтеза нуклеопротейдов. Первоначальными симптомами у животных являлись отказ от приема пищи, вялость, жидкий стул.

Изменения со стороны крови появлялись на 2—5-й день, когда у обезьян уже наблюдался профузный понос и интоксикация. Авторы отмечают, что обезьяны более

чувствительны к фолиевой недостаточности, чем другие животные. У них при меньших дозах аминоптерина наступают явления фолиевой недостаточности и клиническая картина более тяжелая. При морфологическом исследовании обнаружены изменения не только со стороны тонкого кишечника и селезенки, но и в желудке, тонком кишечнике и печени.

Авторы подтверждают наблюдения С. Я. Михлина о нарушении ферментативной активности слизистой оболочки тонкого кишечника.

В эксперименте было показано, что если ввести в кишечник животного паразитов, поглощающих фолиевую кислоту, то изменяется реактивность слизистой кишечника, паразиты поглощают фолиевую кислоту и, как следствие этого, развивается спру. В дальнейшем в патологический процесс включается костный мозг (Wall, Oleson).

У человека авитаминоз фолиевой кислоты развивается постепенно. В первую очередь нарушается эритропоэз и кроветворение идет по мегалобластическому типу, появляется также гиперхромия; у больных развивается макроцитарная мегалобластическая анемия. При острой форме фолиевой недостаточности развивается лейкопения, алейкия и агранулоцитоз, а также тромбоцитопения. Клинические проявления фолиевой недостаточности характеризуются стоматитом, глосситом, гастроэнтероколитом.

Спру — тропическая и нетропическая форма — рассматривается в настоящее время как авитаминоз фолиевой кислоты вследствие поражения кишечника и нарушения всасывания фолиевой кислоты. Наиболее характерными симптомами спру являются нарушение функции кишечника, стеаторея, глоссит с появлением трещин и изъязвлений на языке, хейлоз, ангулярный стоматит, гиперкератоз и макроцитарная анемия.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Использование фолиевой кислоты в лечебных целях основано главным образом на ее антианемических свойствах. Учитывается возможность развития состояний недостаточности этого витамина, а также участие фолиевой кислоты в синтезе аминокислот и обмене холина.

При за
ния. Фолие
сона—Бирм
дается пов
или если о
эффективн
Фолиева
миелозе. Ф
мегалобласт
этой форм
характера.
в период б
Развитие пл
повышает п
гается прим
лучше, пере
При мн
наблюдаетс
применения
независимо
витаминов
не взаимосвя
ты, а тем,
зовать в ор
Фолиева
анемиях а
на почве н
Положи
И. Б. Лихт
ческих анем
паратами
результат с
на В₁₂) с п
Хороший
фолиевой
макроцитар
функций ж
и резорбци
черкнуть д
ты при ма
резекции ж
Фолиев
кроветворн

При заболеваниях органов кроветворения. Фолиевая кислота применяется при болезни Аддисона—Бирмера в тех случаях, когда у больных наблюдается повышенная чувствительность к витамину B_{12} или если один витамин B_{12} оказывается недостаточно эффективным.

Фолиевая кислота неэффективна при фуникулярном миелозе. Фолиевую кислоту рекомендуют для лечения мегалобластических анемий при беременности. В основе этой формы анемии лежат причины не алиментарного характера. Полагают, что потребность матери и плода в период беременности в фолиевой кислоте повышена. Развитие плода связано с усиленным синтезом белка, что повышает потребность в фолиевой кислоте. Успех достигается применением фолиевой кислоты перорально или, лучше, парентерально.

При многих формах мегалобластических анемий наблюдается положительный терапевтический эффект от применения как фолиевой кислоты, так и витамина B_{12} , независимо от того, недостаточность какого из этих двух витаминов испытывает организм. Это можно объяснить не взаимозаменяемостью витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а тем, что каждый из витаминов способен мобилизовать в организме запасы другого (Smith).

Фолиевая кислота применяется при макроцитарных анемиях алиментарного происхождения, возникающих на почве низкого содержания белка в пищевом рационе.

Положительный терапевтический эффект получен И. Б. Лихциером с сотрудниками при лечении субтропических анемий фолиевой кислотой, витамином B_{12} и препаратами железа. Чаще всего получался хороший результат от сочетания фолиевой кислоты (или витамина B_{12}) с препаратами железа.

Хороший терапевтический эффект дает применение фолиевой кислоты при гастрогенных и энтерогенных макроцитарных анемиях, связанных с нарушениями функций желудка и тонкого кишечника, когда синтез и резорбция фолиевой кислоты нарушены. Следует подчеркнуть целесообразность применения фолиевой кислоты при макроцитарных анемиях, развивающихся после резекции желудка.

Фолиевая кислота положительно влияет на функции кроветворных органов при интоксикациях, сопровождаю-

щихся явлениями лейкопении и гранулоцитопении. Применение фолиевой кислоты показано при нарушении лейкопоза в результате усиленного рентгенологического облучения (осложнение при рентгенотерапии) в связи с передозировкой метилтиоурацила (применяемого при тиреотоксикозе) в результате применения сульфаниламидных препаратов, отравлений бензолом и др.

Фолиевая кислота показана при спру — болезни, возникающей на почве недостаточности фолиевой кислоты вследствие поражений кишечника и нарушения процессов всасывания.

Существенную роль в возникновении заболевания играет продолжительное неполноценное, главным образом по содержанию белка, питание, а также кишечные паразиты, которые могут снижать всасывательную функцию кишечника.

Применение фолиевой кислоты внутримышечно по 5 мг в сутки дает хороший терапевтический эффект. У больных постепенно проходят явления глоссита и стоматита, нормализуются функции кроветворения, уменьшаются кишечные расстройства.

Наиболее трудно поддается лечению стеаторея. Наряду с фолиевой кислотой больные должны получать диету с повышенным содержанием белка, ограничением жиров и углеводов и введением достаточного количества остальных витаминов (в первую очередь витаминов B_1 , B_2 , C, A и др.) и минеральных солей. Более высокие дозы фолиевой кислоты (от 10 до 200 мг в сутки) применяли В. П. Шведский с сотрудниками при лечении больных спру в комплексе с другими методами лечения. Авторы приходят к выводу, что фолиевая кислота является одним из методов патогенетической терапии при спру. У больных исчезает гиперхромная макроцитарная анемия и нормализуется лейкоцитарная формула. Авторы считают, что применяемые методы лечения спру в жарких странах (диетотерапия, гемотрансфузии, камполоно-терапия) дают лучшие результаты при сочетании их с фолиевой кислотой.

При апластической анемии фолиевая кислота малоэффективна.

При заболеваниях печени. Фолиевая кислота может быть рекомендована при заболеваниях печени (при болезни Боткина, хронических гепатитах, циррозах)

с целью пре-
поскольку это
ние на обмен
ством.

По данным
кислоты или
биновой кисло-
демическим г
на течение б
с контрольной
наступает кри-
ни, сокращает
Автор не от
у больных, по
четании с аск

3. Г. Беско
фолиевой кис-
в период выз
липидов и ак
пониженных в

При однок
и аскорбинов
в сыворотке к
после криза и
ний или пони
Автор реко
болезни Ботки
биновой.

При атер
получены при
профилактики
склерозом бе
кровообращен
лотой по 60 м
в содержании
мии, увеличени
нового показат
одновременном
и витамина В
В. И. Бобкова
К аналогич
применявший
в сочетании с

с целью предупреждения ее жировой инфильтрации, поскольку этот витамин оказывает регулирующее влияние на обмен холина, обладающего липотропным действием.

По данным Е. А. Михайловой, применение фолиевой кислоты или фолиевой кислоты в комбинации с аскорбиновой кислотой в комплексной терапии больных эпидемическим гепатитом оказало благоприятное влияние на течение болезни Боткина: быстрее (по сравнению с контрольной группой, не получавшей этих витаминов) наступает криз, нормализуются основные функции печени, сокращается срок пребывания больных в стационаре. Автор не отметил разницы в течении заболевания у больных, получавших одну фолиевую кислоту и в сочетании с аскорбиновой кислотой.

З. Г. Бескоровайная установила, что применение фолиевой кислоты при болезни Боткина способствует в период выздоровления нормализации уровня фосфолипидов и активности щелочной фосфатазы в крови, пониженных в разгаре заболевания.

При однократном и длительном введении фолиевой и аскорбиновой кислот активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови больных болезнью Боткина в периоды после криза и при выздоровлении остается без изменений или понижается.

Автор рекомендует включать в комплексную терапию болезни Боткина фолиевую кислоту в сочетании с аскорбиновой.

При атеросклерозе. Положительные результаты получены при применении фолиевой кислоты с целью профилактики и лечения больных коронарным атеросклерозом без выраженных явлений недостаточности кровообращения. Под влиянием лечения фолиевой кислотой по 60 мг в сутки отмечены благоприятные сдвиги в содержании липидов в крови, понижение холестерина, увеличение лецитина, повышение лецитин-холестерин нового показателя. Еще лучший результат получен при одновременном применении фолиевой кислоты по 60 мг и витамина В₁₂ по 20 μ ежедневно (П. Е. Лукомский, В. И. Бобкова и др.).

К аналогичным выводам приходит В. В. Горбачев, применявший у больных атеросклерозом витамин В₁₂ в сочетании с фолиевой кислотой и наблюдавший благо-

приятные сдвиги в содержании холестерина, лецитина, коэффициента лецитин-холестерина, альбуминов и γ -глобулинов в сыворотке крови больных. Автор рекомендует применение витамина B_{12} в сочетании с фолиевой кислотой для лечения больных атеросклерозом.

При острой и хронической дизентерии. По данным М. А. Борисовой, у больных острой и хронической дизентерией при лечении сульфаниламидными препаратами (у части больных в сочетании с левомецетином) отмечалась пониженная уринарная экскреция фолиевой кислоты, а также рибофлавина на протяжении всего периода лечения: у некоторых больных экскреция витаминов уменьшалась по сравнению с исходными данными, что, возможно, объясняется антивитаминным действием сульфаниламидных препаратов и антибиотиков. Из наблюдаемых больных 26 получали в дополнение к упомянутому лечению по 30 мг фолиевой кислоты в сутки перорально. Авторы приходят к заключению, что лечение больных острой и хронической дизентерией сульфаниламидами и антибиотиками необходимо сочетать с введением фолиевой кислоты (а также рибофлавина) на протяжении всего периода лечения.

В педиатрической клинике. Н. Ф. Фазылов на основании проведенных наблюдений рекомендует применять фолиевую кислоту при острой и хронической дизентерии у детей раннего возраста.

Благоприятный терапевтический эффект получен А. К. Кадыровым при лечении фолиевой кислотой детей раннего возраста, страдающих гипотрофией; автор наблюдал стойкое улучшение состояния больных, выражающееся в прибавке веса, повышении тонуса и улучшении всех клинических и биохимических показателей. Улучшение продолжается также после окончания курса лечения.

Аналогичные наблюдения проведены Г. С. Клочковой. Включение фолиевой кислоты в общий комплекс лечения дистрофических состояний детей раннего возраста способствует более быстрому улучшению состояния больных. У детей улучшается самочувствие, интенсивнее нарастает вес, повышается тургор, улучшаются эмоциональные реакции, аппетит, функции кишечника. Наряду с этим наблюдаются благоприятные сдвиги в содержании протеинов крови и в водном обмене. В контрольной

группе детей
фолиевой
показателем
фолиевую к
ний у детей
го средств
приятный.

К таким
изучавшая
кислоты пр
По заключе
нов у дете
восстанавл
начинается
сокую эффе
мендуют ле
плексной те
янию ребен
сочетаться
и сульфани

Р. И. Е
но и в соче
детей с али

Автор р
тании с фо
Одна фоли
явлений от
далось.

К. Г. Ти
кислота ск
заболевани
в результат
минозах, п
у детей).

Авторы
кислоту для
При ко
дин рекоме
чении псор

Авторы
эффект нас
четании с
циловых м

и с м

группе детей, не получавших сверх обычного лечения фолиевой кислоты, восстановление упомянутых выше показателей протекало медленнее. Автор рекомендует фолиевую кислоту при лечении гипотрофических состояний у детей раннего возраста в качестве дополнительного средства к обычному комплексу лечебных мероприятий.

К таким же выводам приходит А. Х. Хамидулина, изучавшая влияние препаратов витамина B_{12} и фолиевой кислоты при лечении хронических расстройств питания. По заключению автора, после 2—3 приемов этих витаминов у детей появляется аппетит, нормализуется стул, восстанавливаются пищевые безусловные рефлексы, начинается прибавка в весе. Авторы указывают на высокую эффективность применяемых витаминов и рекомендуют лечение ими проводить на фоне обычной комплексной терапии, включающей соответствующую состоянию ребенка диетотерапию. Витаминотерапия может сочетаться при показаниях с применением антибиотиков и сульфаниламидов.

Р. И. Еникеева применяла фолиевую кислоту отдельно и в сочетании с витамином B_{12} в комплексной терапии детей с алиментарной анемией.

Автор рекомендует применение витамина B_{12} в сочетании с фолиевой кислотой при алиментарной анемии. Одна фолиевая кислота менее эффективна. Побочных явлений от применения обоих препаратов не наблюдалось.

К. Г. Титов и Д. Л. Рыжик полагают, что фолиевая кислота оказывает положительное влияние при ряде заболеваний у детей (при анемиях, развивавшихся в результате одностороннего питания, при гипо- и авитаминозах, при туберкулезе, при всех видах гипотрофии у детей).

Авторы широко рекомендуют применять фолиевую кислоту для лечения больных детей.

При кожных болезнях. Г. Х. Коган и Г. С. Зельдин рекомендуют применение фолиевой кислоты при лечении псориаза в стационарной стадии.

Авторы указывают, что наилучший терапевтический эффект наступает при введении фолиевой кислоты в сочетании с витамином B_{12} и местным применением салициловых мазей.

Лечебные дозы и препараты фолиевой кислоты

Максимально допустимой суточной дозой фолиевой кислоты является 150 мг. Разовые дозировки фолиевой кислоты колеблются от 5 до 50 мг. Наиболее распространенными дозами фолиевой кислоты являются 5, 10, 20 и 30 мг по 1—2 раза в день ежедневно. Способ употребления — внутрь и внутримышечно. Длительность применения препарата — не менее одного месяца и до 3 месяцев, в отдельных случаях до 6 месяцев.

Фолиевая кислота выпускается в виде порошка и таблеток. В каждой таблетке содержится 1 мг витамина.

Глава

Вита

ХИМИ

Пан

трудни

абрик

ском в

и живо

Наз

от сло

ствие

и, в ча

Панга

дукта

в эту

по сче

В

вых с

Н. Н.

СССР

членом

киным

Пр

строен

щейся

(глюко

зуется

на в б

метил

по на

Витамин B_{15} (пангамовая кислота)

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Пангамовую кислоту открыли в 1951 г. Krebs и сотрудники, которые нашли ее в водном экстракте ядер абрикосовых косточек, а затем выделили в кристаллическом виде из ряда природных материалов растительного и животного происхождения.

Название пангамовой кислоты витамин B_{15} получил от слов пан, что означает всюду, и гами — семя, вследствие своего широкого распространения в природе и, в частности, высокого содержания в семенах растений. Пангамовая кислота часто сопутствует в пищевых продуктах другим витаминам группы В и потому входит в эту группу; она получила название B_{15} , очередного по счету открытого витамина.

В Советском Союзе препараты кальциевых и натриевых солей пангамовой кислоты были синтезированы Н. Н. Гаркиной в Институте биохимии Академии наук СССР имени А. Н. Баха, в лаборатории, руководимой членом-корреспондентом Академии наук СССР В. Н. Букиным.

Препараты витамина B_{15} по своему химическому строению представляют натриевую соль кислоты, являющейся эфиром глюконовой кислоты и диметилглицина (глюконодиметиламиноацетат). Диметилглицин образуется в организме при ферментативном окислении холина в бетаин и последнего — в диметилглицин, в реакции метилирования гомоцистеина с образованием метионина. До настоящего времени неизвестно, может ли витамин B_{15} синтезироваться в организме в процессе обмена веществ или должен обязательно поступать с пищей. Витамин B_{15} растворим в воде, его молекулярный вес 281. Химическая формула витамина B_{15} : $C_{10}H_{19}O_8N_2$.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Наличие 8 метильных радикалов в молекуле пангамовой кислоты определяет в основном физиологическое действие этого витамина. Лабильные метильные радикалы легко отходят, а реакция трансметилирования способствует активизации окислительных процессов и клеточного дыхания и сообщает витамину B_{15} липотропные свойства; благодаря трансметилированию повышается синтез креатина в мышцах тела и особенно в миокарде.

Указанные свойства пангамовой кислоты явились основанием для физиологических исследований по изучению ее свойств. В опытах на изолированных тканях кролика было показано, что пангамовая кислота обладает защитным действием против интоксикации, вызываемой цианистыми соединениями при тканевой гипоксии.

Свойство витамина B_{15} оказывать положительное влияние на переносимость кислородного голодания токсического происхождения, в частности вызванного цианидами, было показано в экспериментах (Beard и Wofford; Krebs).

В опытах А. В. Докукин и сотрудники изучали антигипоксическое действие витамина B_{15} , определяли длительность жизни мышей в условиях асфиксии (мышей помещали в герметически закрытый сосуд). Оказалось, что средняя длительность жизни мышей, получавших предварительно в течение 2—5 дней витамин B_{15} в дозе 150—500 мг/кг веса подкожно, была большей, чем в контрольной группе животных, не получавших витамина B_{15} . Так, через 20 минут погибало 9% контрольных мышей и 3% животных, получавших витамин B_{15} ; через 30 минут смертность составляла соответственно 66,5 и 56%. Еще больший положительный эффект наблюдался при введении витамина B_{15} субарахноидально (из расчета 10 мг/кг веса крысы). После 45-минутной асфиксии погибало 70% контрольных животных и только 20% животных, получавших витамин. Максимальная длительность жизни в опыте составляла в контрольной группе 50 минут, а у мышей, получавших витамин, — 110 минут.

Авторы испытывали также влияние витамина B_{15} при ишемии миокарда в условиях хронического опыта. Эти наблюдения проводили на собаках, которым вводили в огибающую ветвь левой венечной артерии эластический

катетер диаметром 1 мм. На 2-й и 3-й дни после введения катетера через него вводили 200 мг витамина B₁₅, растворенного в 1 мл физиологического раствора. После введения препарата авторы наблюдали временное (на протяжении 20 минут) снятие желудочковой экстрасистолии и неполную нормализацию электрокардиограммы.

Терапевтический эффект витамина B₁₅ был выражен также при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс. Препарат вводили животным перорально в течение 10 дней из расчета 500 мг/кг веса животного в сутки. На 4-й день подопытным животным и контрольным животным производили перевязку передней венечной артерии и еще через 7 дней всех животных забивали. Смертность крыс, получавших витамин B₁₅ после операции, составляла 20% общего числа, контрольных — 60%. Площадь инфаркта в опытной группе была меньше, чем в контрольной. Защитное действие пангамовой кислоты проявлялось и при местной ишемии миокарда. При перитеральном введении витамина B₁₅ кошкам в течение 3 дней подряд по 75 мг/кг веса момент возникновения аритмии сердца и фибрилляции желудочков после перевязки нисходящей ветви левой венечной артерии наступал значительно позднее, чем в контрольной группе.

На основании приведенных, а также других наблюдений авторы установили, что под влиянием витамина B₁₅ повышается устойчивость организма, в частности миокарда, к гипоксии.

При изучении влияния витамина B₁₅ на активность дыхательных ферментов в органах животных Ю. Ф. Удалов наблюдал существенное повышение активности дегидразы при некотором снижении активности цитохром-оксидазы в ткани мозга, печени и миокарда.

Благодаря свойству пангамовой кислоты улучшать использование кислорода в клеточном метаболизме ускоряется окисление этилового алкоголя и таким образом снижается его токсичность, а также токсичность препаратов барбитуровой кислоты, сульфаниламидов, некоторых антибиотиков и др.

Витамин B₁₅ стимулирует функцию надпочечников (Bertelli, Casentini, Ю. Ф. Удалов).

Положительные данные получены при изучении липотропного действия витамина B₁₅. Введение подопытным животным, находившимся на безбелковой диете, вита-

мина В₁₅ в ранние сроки опыта почти полностью предотвращало развитие жировой инфильтрации печени. Более длительное содержание животных на указанной диете приводило лишь к незначительной жировой инфильтрации печеночных клеток.

Пангамовая кислота способствует регенерации печеночной ткани. Введение витамина В₁₅ крысам с частично удаленной печенью вызывало более значительное усиление регенерации печеночной ткани и пролиферативной активности клеток, чем у контрольных животных, не получавших этого витамина (Bertelli, Casentini).

Авторы также показали, что введение молодым крысам витамина В₁₅ повышает содержание креатина в мышцах на 82%, а в сердце — на 350% по отношению к контролю, что улучшает функцию мышечного аппарата организма и особенно миокарда.

Приведенные исследования показывают, что лабильность метиловых радикалов, позволяющих пангамовой кислоте принимать участие в процессах переметилирования, является важнейшим фактором в ее влиянии на ткани печени, мышц, миокарда и др. Таким образом, физиологические свойства витамина В₁₅ заключаются в его липотропном действии, способности активировать обмен кислорода в клетках тканей и детоксицирующем действии.

ТОКСИЧНОСТЬ

Витамин В₁₅ не обладает токсическим действием. Токсическая доза для крысы составляет $14\,700 \pm 650$ мг/кг веса животного при внутрибрюшинном введении. Для человека токсическая доза в 100 000 раз выше терапевтической дозы.

Потребность в витамине В₁₅ человека, по литературным данным, равна 2 мг в сутки.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Лечебное применение пангамовой кислоты связано с ее физиологическими свойствами активировать процессы трансметилирования, стимулировать функции гипофиза и надпочечников, со способностью повышать устойчивость организма и особенно миокарда к кислородной недостаточности, а также повышать антитокси-

ческие свойства организма. Вопрос о лечебном применении этого витамина еще изучается.

Учитывая липотропные свойства пангамовой кислоты, ее применяют главным образом при заболеваниях печени: хроническом гепатите, циррозе печени, застойной печени на почве расстройства кровообращения, при хронических заболеваниях на почве алкоголизма. Больные с перечисленными заболеваниями получали пангамовую кислоту по 20 мг 2 раза в сутки внутримышечно или перорально по 40 мг, в 4 капсулах по 10 мг. Больные находились на стандартной диете без уменьшения солей натрия (Vailati и Invernizzi).

Биохимические исследования, проведенные до и после лечения, выявили улучшение функциональных проб печени, особенно при циррозе печени на почве алкоголизма, и не обнаружили изменений при застойной печени. Показатели электрофореза белков сыворотки крови свидетельствовали об уменьшении глобулинов почти во всех случаях и повышении альбуминов, улучшении альбумино-глобулинового коэффициента и соотношения глобулиновых фракций. Мало изменений обнаружено в показателях электрокардиограммы. Наиболее показательным следует считать действие витамина B_{15} на диурез, который повысился также в тех случаях, когда предварительно применялись диуретические средства; таким образом витамин усилил действие этих средств.

Диуретическое действие пангамовой кислоты у больных с заболеванием сердца и застойной печенью проявлялось незначительно. В других исследованиях также отмечалось положительное влияние витамина B_{15} при упомянутых болезнях печени (Beard и Wofford; Cigudda, Dispensa, Leone). Beard считает, что витамин B_{15} является наиболее мощным донатором метильных групп, из открытых до настоящего времени.

Leone и соавторы исследовали влияние калиевой соли пангамовой кислоты на течение цирроза печени и, кроме того, при склерозе сосудов и ревматизме. Больным вводили ежедневно 50 мг витамина B_{15} в течение 20—30 дней под контролем клинических и биохимических тестов. Обнаружено повышение диуреза у большинства больных, особенно при циррозе печени. Повысилось выделение с мочой 17-кетостероидов, что говорит о стимулирующем действии витамина B_{15} на кору надпочечников.

Отмечено улучшение общего состояния у всех больных, уменьшение симптомов астении, улучшение аппетита и др. Улучшились показатели функциональных проб печени, в частности, повысилось содержание холестерина в сыворотке крови у больных циррозом печени в тех случаях, когда до лечения наблюдалась гипохолестеринемия. Повысилась уринарная экскреция креатина и креатинина. Изменений в формуле крови не наблюдалось.

У больных с заболеванием сердца улучшение проявилось, кроме того, в уменьшении одышки и цианоза (также у больных с нарушением кровообращения), но увеличение диуреза было менее выражено, чем у больных циррозом печени. Со стороны электрокардиограммы отмечена тенденция к нормализации интервалов $S-T$ и зубца T .

Cigudda и Dispensa назначали больным с заболеванием сердца аргининовую соль пангамовой кислоты — пангамат аргинина¹. Объединение аргинина с пангамовой кислотой имело целью присоединить потенцирующее действие аргинина на миокард к действию пангамовой кислоты. Группе этих больных парентерально вводили пангамат аргинина в дозе 20 мг в течение 6 дней и в дальнейшем по 35 мг ежедневно в течение 15—20 дней. Было выявлено отчетливое улучшение функциональных симптомов — уменьшение одышки и ангинозных болей. Мало изменились показатели электрокардиограммы. Реакция оседания эритроцитов замедлилась во всех случаях, где она была до лечения ускорена. Артериальное и венозное давление не изменилось. Авторы считают, что действие пангамата аргинина аналогично действию витамина E и препаратам экстракта из мышц, и рекомендуют применение его при некоторых кардиопатиях, сопровождающихся одышкой, цианозом, а также при стенокардии.

Venati изучал возможность использования витамина B_{15} при лечении склероза мозга. Предпосылкой для постановки таких наблюдений явилось благоприятное влияние этого витамина на тканевое дыхание, его антианоксическое действие и большие возможности трансметилирования. Все эти свойства могли бы быть использованы для восстановления нарушенного обмена клеток мозга.

¹ В экспериментах было установлено, что аргинин обладает эффективным миотрофическим действием на изолированном сердце животного и участвует в биосинтезе креатина.

Возможно, что у больных неврологические нарушения в ряде случаев зависят от хронической аноксии мозга. Наблюдения проводили на группе больных с гемиплегией или с другими осложнениями со стороны мозга (диффузное размягчение мозга). Применяли натриевую соль пангамовой кислоты по 25 мг ежедневно путем внутримышечных инъекций. Лечение переносилось хорошо. Был отмечен в общем положительный эффект, улучшалось психическое состояние больных, уменьшилось расстройство речи. Относительно лучшие результаты лечения были получены в период между 30-м и 50-м днем после кровоизлияния. Автор расценивает полученный результат как ободряющий, учитывая, что известно мало средств, эффективных при подобных заболеваниях.

Имеются наблюдения об эффективности пангамовой кислоты при ревматизме. Navarro и сотрудники сообщили о применении витамина B₁₅ с положительным результатом в комплексной терапии при ревматической атаке и сердечно-сосудистой патологии. При ревматизме этот витамин усиливает действие ацетил-холина и кортизона и снимает раздражающее действие салицилового натрия на надпочечники. Авторы считают, что витамин B₁₅ преодолевает влияние аноксии, особенно в тканях сердца, и благоприятно влияет на психику больных.

Подводя итоги проведенным наблюдениям, Pestel указывает, что наиболее отчетливые и успешные результаты лечения пангамовой кислотой относятся к ее диуретическому действию и особенно при алкогольных циррозах печени. Механизм диуретического действия витамина B₁₅ остается не вполне ясным и вызывает много дискуссий.

Лечебные дозы и препараты витамина B₁₅

Витамин B₁₅ применяется перорально по 100—300 мг в сутки курсами по 20—40 дней. Повторный курс назначается после 2—3-месячного перерыва; применяется при хронической алкогольной интоксикации, при лечении кортикостероидами и сульфаниламидами (как детоксицирующее средство) по 100—150 мг в сутки.

Препарат витамина B₁₅ (кальция пангомат) выпускается в виде порошка и в таблетках по 50 мг.

Пантотеновая кислота

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Химическая структура пантотеновой кислоты в настоящее время установлена и подтверждена синтезом. В ее состав входит β -аланин, соединенный через аминокислотную группу с диоксимонокарбоновой кислотой.

В чистом виде витамин был выделен в 1939 г. из печени млекопитающих. Как и другие витамины группы В, пантотеновая кислота является действующим веществом, необходимым для каждого живого организма. В 1940 г. удалось выяснить химическую структуру пантотеновой кислоты и осуществить ее синтез в виде кальциевой соли (пантотенат кальция). Формула пантотеновой кислоты $C_9H_{17}O_5N$.

Свободная пантотеновая кислота имеет вид вязкого, маслообразного вещества светло-желтого цвета. Хорошо растворяется в воде и уксусной кислоте, плохо растворяется в спирте и совсем не растворяется в жирах; натриевая и кальциевые соли ее хорошо кристаллизуются.

В медицине применяется пантотенат кальция в виде белого кристаллического порошка горького на вкус, не имеющего запаха, хорошо растворимого в воде и уксусной кислоте. Под воздействием высокой температуры, а также кислот и щелочей пантотенат кальция разрушается.

Пантотеновая кислота содержится во всех тканях животных и растений, преимущественно в связанной форме, но встречается также в свободной форме. Из связанной формы пантотеновая кислота освобождается при нагревании или под воздействием ферментов.

Пантотеновую кислоту синтезируют зеленые растения и некоторые микроорганизмы, находящиеся в кишечнике человека. При термической обработке во время варки, жарения, тушения и копчения пищевых продуктов панто-

пантотеновая кислота частично разрушается. Пантотеновая кислота широко распространена в естественных продуктах питания животного и растительного происхождения, и поэтому ее название происходит от греческого слова «пантос», что означает «вездесущий».

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Пантотеновая кислота является составной частью многих коферментов, что имеет большое биологическое значение и определяет ее жизненную необходимость для человека, животных, растений. Участие пантотеновой кислоты в построении ферментов, особенно коэнзима А, обеспечивает ей значительную роль в межуточном обмене. Коэнзим А является коферментом ацетилирующей ферментной системы и главная составная часть его — пантотеновая кислота. Коэнзим А обеспечивает течение реакций трикарбонового цикла, синтез и распад жиров, синтез стероидов, гемоглобина, ацетилхолина. По мнению А. С. Браунштейна, коэнзим А участвует в синтезе пептидных связей. Так, при экспериментальной недостаточности пантотеновой кислоты интенсивность синтеза гиппуровой кислоты у крыс прогрессивно снижается (до 50% нормы и ниже). После одной или двух инъекций пантотеновой кислоты величина синтеза гиппуровой кислоты быстро нарастает до верхних пределов нормы. Эти данные подтверждают, что пантотеновая кислота (или коэнзим А) может принимать участие не только в реакциях энзиматического ацетилирования, но и в более широком круге процессов синтеза кислотно-амидных (пептидных) связей (А. Е. Браунштейн, Е. Ф. Ефимочкина).

Коэнзим А катализирует процессы ацетилирования, с помощью которых осуществляется синтез лимонной кислоты, холестерина и другие жизненно важные для организма реакции. В ходе окислительного распада углеводов, жиров и аминокислот образуется ацетил КоА, посредством которого осуществляется связь этих процессов с циклом трикарбоновых кислот и который может быть использован для синтеза указанных веществ. Благодаря изучению биологических функций КоА выяснена не только роль пантотеновой кислоты в обмене веществ, но и взаимосвязь между отдельными процессами обмена веществ (А. А. Мюльберг).

КоА участвует и в синтезе лимонной кислоты, и в ацетилировании аминов, в том числе и холина, с образованием ацетил-холина (Lipman и Kaplan).

Пантотеновая кислота участвует в регуляции обмена пировиноградной кислоты, улучшает усвоение глюкозы, принимает участие в качестве катализатора в синтезе полипептидов и белков. Таким образом, изложенные выше данные устанавливают роль пантотеновой кислоты в белковом, углеводном, жировом, а по некоторым данным, и в минеральном обмене.

Процессы фосфорилирования происходят в печени также при участии КоА, осуществляющего перенос фосфатной группы с аденозинтрифосфата на уксусную кислоту с образованием ацетилфосфата.

Важную роль играет пантотеновая кислота в функциональном состоянии желез внутренней секреции. Так, она необходима для поддержания нормальной деятельности коры надпочечников и синтеза стероидов (Nechter и Pincus). Синтез пантотеновой кислоты (связанной формы) происходит при участии тироксина; в то же время пантотеновая кислота защищает организм от токсического действия тироксина.

При недостаточности пантотеновой кислоты в организме нарушается деятельность щитовидной железы, что проявляется иногда микседемой. Таким образом, тироксин и пантотеновая кислота находятся в организме в состоянии сложного взаимодействия.

Ряд изменений (функциональных и морфологических), наблюдаемых у животных при недостатке пантотеновой кислоты, позволяет сделать вывод о регулирующем действии пантотеновой кислоты на физиологические функции нервной системы.

Всасывание и обмен

Пантотеновая кислота содержится в пищевых продуктах в связанной с белком форме. В тонком кишечнике всасывается только свободная пантотеновая кислота. Освобождение ее происходит под действием протеолитических ферментов.

Пантотеновая кислота участвует в организме в ряде обменных процессов, неиспользованная часть выделяется с мочой и потом, а неусвоенная часть выделяется с калом.

У здорового человека, по данным Г. Н. Згурской, содержится в сыворотке крови от 0,6 до 0,8 γ /мл пантотеновой кислоты; в суточной моче обнаруживается от 1—9 мг, в среднем 3—4 мг пантотеновой кислоты.

По данным, приводимым С. М. Рыссом, содержание пантотеновой кислоты в крови у здоровых людей колеблется от 0,197 до 0,356 γ /мл; средняя норма 0,220 γ /мл. С потом выделяется, по одним данным, 300 γ пантотеновой кислоты на 1 л, по другим — 24 γ на 1 л пота (С. М. Рысс). Количество выделяемой через кожу пантотеновой кислоты не зависит от содержания ее в пище, а связано с условиями пребывания человека во внешней среде (высокая температура, влажность воздуха увеличивают выделение пантотеновой кислоты).

При некоторых авитаминозах (B_1 , B_2 и РР) наблюдается недостаточность пантотеновой кислоты, обнаруживаемая пониженным содержанием ее в крови и низкой экскрецией с мочой.

При многих патологических состояниях, в частности при заболеваниях кожи, отмечены нарушения в обмене пантотеновой кислоты. Так, Л. Д. Тищенко наблюдал, что при тяжелых и распространенных дерматозах (пузырчатка, системная красная волчанка, распространенная экзема) содержание пантотеновой кислоты в крови значительно снижается (особенно связанных форм этой кислоты).

Нарушение обмена пантотеновой кислоты выявляется при всех формах красной волчанки, однако особенно оно выражено при системной.

Нарушение обмена пантотеновой кислоты установлено Л. Н. Буловской у больных, страдающих различными невротами (истерия, неврастения и др.).

По вопросу о содержании пантотеновой кислоты в крови у больных туберкулезом в литературе имеются противоречивые данные. По данным О. П. Власко, применение антибактериальных препаратов, в особенности производных гидразида изоникотиновой кислоты, при туберкулезе, а также у экспериментальных животных приводит к недостаточности пантотеновой кислоты, пониженному выделению ее с мочой у больных и пониженному содержанию в тканях животных. С. В. Жукова и М. А. Крашенникова, Karlin и Viallier не наблюдали снижения этого витамина в крови у больных туберкуле-

зом и при антибактериальной терапии. Вопрос подлежит дальнейшему изучению.

Изучение изменений в обмене пантотеновой кислоты у больных хроническим постдизентерийным колитом и колитом различной этиологии (С. М. Бременер и соавт.) показало, что содержание этого витамина в сыворотке крови и суточной моче у больных было нормальным. После лечения тетрациклином отмечено понижение обоих показателей. Дальнейшее лечение больных витаминами B_6 и B_{12} привело к достоверному повышению содержания пантотеновой кислоты в сыворотке крови. Уринарная экскреция пантотеновой кислоты после лечения витаминами B_6 и B_{12} не изменилась.

Потребность в пантотеновой кислоте и содержание ее в пищевых продуктах

Суточная потребность человека в пантотеновой кислоте составляет от 7 до 10 мг. Потребность в пантотеновой кислоте беременных и кормящих женщин, при тяжелом труде, а также при гипертиреозе повышается до 15 мг в сутки. По данным Stanberry, потребность в пантотеновой кислоте составляет 3—4 мг и около 10 мг, по мнению Bicknell и Presscott.

Пантотеновая кислота широко распространена в пищевых продуктах, что обеспечивает постоянное поступление ее с пищей. Некоторые продукты (например, печень, яичный желток) содержат пантотеновую кислоту в очень больших количествах (табл. 9). В 100 г женского молока содержится до 250 мг пантотеновой кислоты.

ТОКСИЧНОСТЬ

Пантотеновая кислота практически нетоксична. Летальная доза для мыши составляет 2,7 г/кг веса и 3,4 г/кг веса крысы.

Введение человеку однократно 500 мг пантотеновой кислоты внутривенно в виде кальциевой соли не вызывает каких-либо побочных явлений.

АВИТАМИНОЗ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

У животных на диете с недостаточным содержанием пантотеновой кислоты наблюдались патологические изменения в центральной нервной и эндокринной системах.

Таблица 9

Содержание пантотеновой кислоты в пищевых продуктах

Продукты растительного происхождения	Содержание пантотеновой кислоты в γ на 100 г продукта	Продукты животного происхождения	Содержание пантотеновой кислоты в γ на 100 г продукта
Апельсины	250	Молоко коровье	320
Бобы зеленые	800	Сыр	500
» соя	1 500	Яйцо	1 400—2 700
Горох зеленый	700	Желток куриного	
» сушеный	2 800	яйца	7 000
Дыня	310	Мясо куриное	650
Земляника	260	Телятина	1 500
Земляные орехи	2 500—4 500	Телячья печень	4 500
Капуста кочанная	200—300	Телячьи почки	1 500
» цветная	1 000	Говядина	750
Картофель	600	Печень крупного	
Кукуруза (зерно)	600	рогатого скота	7 600—9 200
Лук	130	Сердце крупного	
» сушеный	1 050	рогатого скота	2 000—6 000
Морковь	300	Почки	4 000
Овес, очищенное		Баранина	700
зерно	2 500	Свинина	1 000
Овсяные хлопья	1 300—1 600	Свиная печень	7 000
Пшеница	1 300	Свиные почки	3 600
Пшеничная мука	200—350	Ветчина	500
98%		Навага	200
Рисовые отруби	3 000	Сельдь	930—950
Рис полированный	600	Треска	1 600
Рис, цельное зерно	1 700	Икра трески	3 600
Рожь (зерно)	1 000	Семга	660
Спаржа	1 400	Скумбрия	1 000
Томаты	370	Икра скумбрии	1 200
Тыква	400		
Шампиньоны	1 700—2 500		
Шпинат	180—200		
Ячмень, зерно	1 000		

Так, у мышей и цыплят, находящихся на упомянутой диете, отмечались спастические судороги и параличи конечностей; при гистологическом исследовании обнаружены дегенеративные изменения нервной ткани (дегенерация миелина и аксонов спинного мозга). В коре надпочечников выявлен геморрагический некроз, который сопровождался явлениями, свойственными функциональной недостаточности этой железы. Были установлены также дегенеративные изменения в щитовидной же-

лезе и семенниках. У подопытных животных развивались патологические явления со стороны желудочно-кишечного тракта (гастриты, энтериты, изъязвления слизистой), сердцебиение, учащение дыхания и поседение волос у животных с темным волосяным покровом. У цыплят, получавших диету, лишенную пантотеновой кислоты, развивался пеллагроподобный дерматит, предупреждавшийся добавлением печеночного экстракта, в котором содержалось вещество, идентичное пантотеновой кислоте. У крыс также наблюдался чешуйчатый дерматит, поредение и поседение шерсти.

Однако поседение волос зависит от многих факторов, а не только от недостаточности пантотеновой кислоты. Попытки воздействовать пантотеновой кислотой на процессы поседения у человека не дали положительного результата. Недостаток пантотеновой кислоты в пище может влиять на обмен меланинов, способствовать поседению волос человека, однако введение больших доз пантотеновой кислоты не восстанавливает цвета волос. Следовательно, механизм поседения значительно более сложен.

Наблюдения, проведенные за рубежом (подопытные люди, добровольцы, получавшие вещества, действующие как антагонисты пантотеновой кислоты), выявили клиническую картину заболевания на почве недостаточности пантотеновой кислоты в организме. Были обнаружены следующие симптомы заболевания: усталость, утомление, депрессивное настроение, раздражительность, парестезии, катар верхних дыхательных путей, снижение содержания соляной кислоты и пепсина в желудочном соке. Наиболее ярким симптомом данного авитаминоза является синдром «жжения ног», который начинается с онемения и покалывания пальцев ног, затем возникает жгучая боль в пальцах и подошвах, распространяющаяся до голени и выше. Отмечено учащение дыхания, сердцебиение, развитие судорог и др.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Вопрос об использовании пантотеновой кислоты в медицине находится в стадии изучения. В настоящее время пантотеновая кислота имеет довольно ограниченное лечебное применение.

Пантотен
максималогичес
влияние на
выше проце
можно ожи
состояния
применении
взаимоотно
теновой кис

При ту
о том, что т
шинстве слу
дением боли

Э. С. Ст
пантотенат
побочные я
шинства бол
зался высок
расстройств
ными реакци
ность продо
более легки

Было от
кальция у
Однако пан
при побочн
зида или Г
дающих сто
почек с на
вестибуляр
и дигидрос

Дигидро
чающий ст
вался Э. С
вой. Автор
ния, вызв
наблюдаю
при лечени
стрептоми
плохой п
лярных р
скому и
стрептоми

Пантотеновая кислота используется в качестве фармакологического средства, оказывающего регулирующее влияние на функции нервной системы и на упомянутые выше процессы обмена, а также в тех случаях, когда можно ожидать развития по тем или иным причинам состояния пантотеновой недостаточности, например при применении стрептомицина (учитывая антагонистические взаимоотношения между этим антибиотиком и пантотеновой кислотой).

При туберкулезе. В литературе имеются данные о том, что токсическое действие стрептомицина в большинстве случаев предупреждается или снижается введением больным препаратов пантотеновой кислоты.

Э. С. Степанян и Б. Я. Стукалова установили, что пантотенат кальция устраняет выраженные и стойкие побочные явления, вызываемые стрептомицином у большинства больных туберкулезом. Пантотенат кальция оказался высокоэффективным средством при вестибулярных расстройствах, являющихся наиболее тяжелыми побочными реакциями организма и ограничивающими возможность продолжения лечения; однако он мало повлиял на более легкие аллергические реакции.

Было отмечено также, что применение пантотената кальция улучшало клиническое течение заболевания. Однако пантотенат кальция оказался неэффективным при побочных явлениях, вызванных применением фтивазида или ПАСК. У некоторых больных, особенно страдающих стойкой гипертонией, а также при заболеваниях почек с нарушением их функций, не удается устранить вестибулярные явления введением пантотената кальция и дигидрострептомицин-пантотената.

Дигидрострептомицин-пантотенат — препарат, включающий стрептомицин и пантотеновую кислоту, испытывался Э. С. Степаняном с сотрудниками и С. Г. Поляковой. Авторы единодушно отмечают, что побочные явления, вызываемые дигидрострептомицин-пантотенатом, наблюдаются значительно реже и выражены слабее, чем при лечении стрептомицин-сульфатом. Поэтому дигидрострептомицин-пантотенат можно назначать больным при плохой переносимости стрептомицина (при вестибулярных расстройствах). По своему бактериостатическому и химио-терапевтическому действию дигидрострептомицин-пантотенат не уступает дигидромицин-

сульфату. При внутримышечном его введении создается достаточно высокая концентрация стрептомицина в крови. Препарат рекомендуют применять при туберкулезе легких и других заболеваниях.

При болезнях органов пищеварения. Связь пантотеновой кислоты с белковым обменом послужила основанием для применения ее при некоторых болезнях печени. Вопрос этот еще изучается.

Пантотеновая кислота оказывает благоприятное влияние на некоторые функции желудочно-кишечного тракта (А. В. Фролькис). Автор установил, что длительный прием пантотеновой кислоты вызывал снижение желудочной секреции, но не оказывал влияния на кислотообразующую функцию желудка. Пантотеновую кислоту можно рекомендовать больным с повышенной секрецией и особенно при ее сочетании с пониженной кислотностью.

Для декураризации послеоперационного наркоза. Полученные в эксперименте благоприятные данные в отношении антикурарного действия пантотената кальция позволили В. А. Кованеву и Я. М. Хмелевскому испытать этот витамин для декураризации больных с заболеваниями сердца после операционного наркоза. Пантотенат кальция в дозе 500—750 мг при внутривенном введении снимал остаточную кураризацию у 25 из 30 больных. У остальных 5 больных результат был недостаточный и потребовалось введение прозерина.

Полученные результаты позволяют авторам прийти к заключению, что пантотенат кальция безопаснее прозерина, но слабее по антикурарному действию. Поэтому пантотенат кальция можно использовать только при остаточных явлениях кураризации.

При болезнях кожи. Пантотеновая кислота с успехом применяется в клинике кожных болезней как перорально и парентерально, так и местно в виде мазей, желе, водного раствора при следующих заболеваниях: ожогах I—III степени, инфицированных, гнойных и плохо заживающих ранах, свищах анального отверстия, язвах голени, почесухе, световых эритемах и дерматозах (вместе с фолиевой кислотой), а также при красной волчанке и др. В. А. Игошин и С. Д. Михайлов считают, что пантотеновая кислота является эффективным средством при лечении розового лишая; применение этого витамина

в начальной
ружее в
что пантот
К. С. и
опоясыва
с соавтора
фект при
чанки. Sch
нат кальц
дозами аск
получил б
ускоряет о
Имеютс
тотеновой
циях ногтей
плешивости
ях, особенн
Л. Д. Т
ния пантот
и резохин
сколько эт
ческого де
обеспечива
При д
ние пантот
теральным
губ, язвенн
палительн
(острые, х
хронически
Пантоте
тивной при
ки, при экз
При б
та может с
базедовой
Лечебные
Терапе
пантотена
при прием
части.

в начальном периоде заболевания может оказать abortирующее влияние на его течение. Было также отмечено, что пантотеновая кислота снижает зуд.

К. С. Чеботарев сообщил об эффективности лечения опоясывающего лишая пантотеновой кислоты. Slerуап с соавторами установили хороший терапевтический эффект при системных и дискоидных формах красной волчанки. Schwartz применял при красной волчанке пантотенат кальция в дозе 7—12 г в сутки вместе с большими дозами аскорбиновой кислоты (до 1,5 г в сутки) и также получил благоприятный эффект. Пантотеновая кислота ускоряет образование грануляционной ткани.

Имеются данные о целесообразности применения пантотеновой кислоты при нарушениях роста ногтей, инфекциях ногтевого ложа, выпадении волос (при себорейной плешивости, выпадении волос при хронических инфекциях, особенно туберкулезной, и др.).

Л. Д. Тищенко сообщил о целесообразности применения пантотената кальция со стероидными препаратами и резохинем в терапии системной красной волчанки, поскольку этот витамин способствует усилению терапевтического действия стероидных препаратов и резохина и обеспечивает лучшую переносимость резохина.

При других болезнях. Целесообразно применение пантотеновой кислоты местно в сочетании с парентеральным введением при упорных глосситах и лишае губ, язвенном и ангулярном стоматите, парадентозе, воспалительных процессах верхних дыхательных путей (острые, хронические и вазомоторные риниты, острые и хронические бронхиты и др.).

Пантотеновая кислота в виде мазей оказалась эффективной при воспалении и изъязвлениях роговой оболочки, при экзематозных конъюнктивитах.

При базедовой болезни. Пантотеновая кислота может быть использована в комплексной терапии при базедовой болезни.

Лечебные дозы и препараты пантотеновой кислоты

Терапевтическая доза колеблется от 50 до 500 мг пантотената кальция в сутки. Каждую из этих доз при приеме перорально можно разделить на две — три части.

В медицинской практике применяется кальциевая соль пантотеновой кислоты — пантотенат кальция, представляющая собой белый кристаллический порошок, и таблетки по 100 мг. Выпускается также пантотенат кальция в ампулах 20% по 2 мл.

Дигидрострептомицин-пантотенат представляет собой пантотеновую соль дигидрострептомицина в виде порошка или сухой пористой массы белого цвета. Дигидрострептомицин-пантотенат малотоксичен, не обладает кумулятивными свойствами, выводится из организма в основном с мочой.

Показания к применению дигидрострептомицина-пантотената те же, что стрептомицина и дигидрострептомицина в сочетании с пантотенатом кальция, т. е. при плохой переносимости стрептомицина и дигидрострептомицина (наличие головной боли, головокружения, боли в области сердца). Применяется внутримышечно в дозе 500 000—1 000 000 ЕД в сутки; детям, соответственно возрасту, от 150 000 до 800 000 ЕД в сутки в 0,25—0,5% растворе новокаина.

Глава XI

Пара-а

ХИМИЧЕСК

Пара-а
на в 1863
показали,
страктах
стическим
скому дей
паратами

Было
вого экстр
ся пара-а
 $C_7H_7O_2N$.
также из
продуктов

Пара-а
белый кр
нении под
обретают
кислота о
де и хоро
нее раств
термоусто
и автокла
та не тер
влиянием
ся хлорги
нобензой
происход
сбразует

Глава XIII

Пара-аминобензойная кислота

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Пара-аминобензойная кислота впервые была выделена в 1863 г. Исследования, проведенные в 1939—1940 гг., показали, что в некоторых бактериях и дрожжевых экстрактах содержится вещество, обладающее антагонистическим действием по отношению к бактериостатическому действию, оказываемому сульфаниламидными препаратами.

Было установлено, что это активное начало дрожжевого экстракта по своему химическому строению является пара-аминобензойной кислотой. Химическая формула $C_7H_7O_2N$. Пара-аминобензойная кислота была выделена также из мяса, печени, яичного белка и других пищевых продуктов.

Пара-аминобензойная кислота представляет собой белый кристаллический порошок; при длительном хранении под влиянием воздуха и света эти кристаллы приобретают желтоватую окраску. Пара-аминобензойная кислота относительно плохо растворяется в холодной воде и хорошо растворяется в кипящей воде и спирте; менее растворима в эфире, легко растворима в щелочах; термоустойчива, при кипячении растворов этой кислоты и автоклавировании до 110° пара-аминобензойная кислота не теряет своей активности. Быстро изменяется под влиянием окислителей и солей железа. Новокаин является хлоргидратом диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты. Под действием прокаинэстеразы происходит гидролиз новокаина, в результате которого образуется пара-аминобензойная кислота и диэтиламиноэтанол (Д. А. Алмоева).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Участие в процессах обмена. Роль пара-аминобензойной кислоты в организме еще мало изучена. Предполагают, что она участвует в качестве коэнзима в метилировании гомоцистеина с образованием метионина, превращении урацила в 5-метилурацил, в оксиметилировании глицина в серин и в синтезе пуринов (А. В. Труфанов). Пара-аминобензойная кислота тормозит окисление в организме адреналина. В противоположность биотину, который пара-аминобензойная кислота может частично заменять, она не является антилипотропным фактором. По-видимому, пара-аминобензойная кислота способствует биосинтезу фолиевой кислоты кишечными бактериями, поддерживая их рост.

Пара-аминобензойная кислота является фактором роста для некоторых бактерий и необходимой составной частью клеток и тканей растений, а также млекопитающих. Все указанные свойства характеризуют пара-аминобензойную кислоту как витамин. На синтетической диете, содержащей остальные витамины группы В (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, пантотеновая кислота, никотиновая кислота, инозит и холин), у подопытных животных (крыс) наблюдалось постепенно усиливающееся поседение волос.

Антагонизм с сульфаниламидами. При испытании чистого препарата было установлено, что пара-аминобензойная кислота обладает антагонистическим действием по отношению к сульфаниламидным препаратам. Пара-аминобензойная кислота, имея сходную структуру с сульфаниламидами, противодействует бактериостатическому действию сульфаниламидных препаратов.

Механизм этого действия следующий. Пара-аминобензойная кислота образует с ферментами биологически активную для многих микроорганизмов энзимную систему. Сульфаниламиды, структурно сходные с пара-аминобензойной кислотой, вытесняют ее из ферментной системы, сами включаются в нее и превращают эту ферментную систему в биологически неактивную, иначе говоря, инактивируют ее. На этом построено антибактериальное действие сульфаниламидных препаратов. Таким образом, пара-аминобензойная кислота и сульфаниламиды как бы «конкурируют» за обладание ферментными системами.

Если к культу
амидами, до
жизнедеятель
довательно, э
Выше указ
та, по-видим
ты. Вытеснени
кислоты из ф
вой кислоты,
ности многих
ется синтез и
веществ — пу

Антигис
зойная кисло
При примене
распада ново
слота, котора
ских продук
можно, спосо
ционному те

Влияни
пара-аминоб
у черных и
ние. Пара-а
вотных преж
чивает восст
тотеновая к

Влияни
ях Н. И. Ле
но, что пар
будимость
собаках Т.
зойная кисл
буждения и
можения.

Влиян
зойная кисл
сикоза.

Влиян
наблюдени
дача пара-
и понижает
в условиях

Если к культуре бактерий, инаktivированных сульфанидами, добавить пара-аминобензойную кислоту, то жизнедеятельность и рост бактерий возобновляются. Следовательно, эта реакция имеет обратимый характер.

Выше указывалось, что пара-аминобензойная кислота, по-видимому, участвует в биосинтезе фолиевой кислоты. Вытеснение сульфаниламидами пара-аминобензойной кислоты из ферментных систем нарушает синтез фолиевой кислоты, которая нужна для нормальной деятельности многих микроорганизмов. Одновременно нарушается синтез и других необходимых для микроорганизмов веществ — пуринов, тимина, некоторых аминокислот.

Антигистаминное действие. Пара-аминобензойная кислота обладает антигистаминным действием. При применении новокаиновой анестезии в результате распада новокаина образуется пара-аминобензойная кислота, которая может инаktivировать действие токсических продуктов, возникающих при операции; это, возможно, способствует более благоприятному послеоперационному течению (Е. П. Степанян и А. В. Фридман).

Влияние на пигментацию волос. Отсутствие пара-аминобензойной кислоты в пище влечет за собой у черных и пегих крыс депигментацию шерсти — поседение. Пара-аминобензойная кислота предупреждает у животных преждевременное поседение волос, но не обеспечивает восстановление цвета волос, так же как и пантотеновая кислота.

Влияние на нервную систему. В наблюдениях Н. И. Лепорского и Г. Т. Каракулиной было показано, что пара-аминобензойная кислота нормализует возбудимость коры головного мозга. В эксперименте на собаках Т. М. Кучеренко установил, что пара-аминобензойная кислота повышает интенсивность процесса возбуждения и мало действует на процесс внутреннего торможения.

Влияние на тиреотоксикоз. Пара-аминобензойная кислота несколько уменьшает явления тиреотоксикоза.

Влияние на потребление кислорода. По наблюдениям Ю. Ф. Удалова, в эксперименте на крысах дача пара-аминобензойной кислоты снижает газообмен и понижает потребление кислорода и температуру тела; в условиях недостатка кислорода это влияние выражено

отчетливее. Автор полагает, что повышение устойчивости животных к кислородному голоданию при приеме пара-аминобензойной кислоты происходит за счет снижения потребности животного в кислороде.

Автором было установлено, что выживаемость белых крыс, получавших пара-аминобензойную кислоту на большой высоте (11 000 м), в 2 раза выше, чем контрольных. Таким образом, пара-аминобензойная кислота наряду с другими витаминами может быть использована в тех случаях, когда есть необходимость повысить сопротивляемость организма кислородному голоданию (например, при подъемах на большую высоту в горах и др.).

Влияние на атеросклероз. Исследуя влияние пара-аминобензойной кислоты на развитие экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов, Т. А. Мельникова и А. Ф. Рыжова установили, что в группе животных, получавших пара-аминобензойную кислоту, было более медленное нарастание и низкое содержание холестерина и более высокое — лецитина, чем в контрольной группе, не получавшей пара-аминобензойной кислоты. Атероматоз аорты у всех кроликов был менее выражен, а содержание липидов в аорте было ниже, чем в контрольной группе. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что пара-аминобензойная кислота обладает способностью задерживать развитие атеросклероза в эксперименте. Авторы предполагают, что пара-аминобензойная кислота является той частью молекулы новокаина, от которой зависит его антисклеротический эффект.

Непродолжительное снижение содержания холестерина в крови отметил Failay с сотрудниками при введении 8 г пара-аминобензойной кислоты ежедневно в течение 8 дней 10 подопытным лицам. Однако сейчас в литературе еще нет убедительных клинических работ, подтверждающих приведенные выше данные.

Влияние на иммунологическую реактивность. По данным Т. И. Ишуниной и В. А. Васильевой, у морских свинок, получавших после вакцинации БЦЖ препарат пара-аминобензойной кислоты, наблюдалась более выраженная резистентность к туберкулезу. Таким образом, пара-аминобензойная кислота повышает иммунологическую эффективность противотуберкулезных прививок вакциной БЦЖ.

Фото 3
ная кислота
ствии ульт
венно 0,5
Д. А. Алмо
после обл
чем у конт
кожи, обра
ром пара-а
наблюдало
пара-амино
тром для с
тральной х
цифическая
ного действи
кислоты пр
автор объяс
на. Эта пос
как многие
действием,
чении защи
пара-амино
филактики
го облучен
море и т. д
Многие
свойства
в мазах. Н
имеющиеся
ствах пара
ме фотозащ
ты предста
дальнейши
Влиян
вие неко
пара-аминс
макологи
ратов. Выя
сперименте
фина и те
промедола
тающее де
действие п

Фотозащитное действие. Пара-аминобензойная кислота обладает защитными свойствами при действии ультрафиолетовой радиации. Применяя внутривенно 0,5% раствор пара-аминобензойной кислоты, Д. А. Алмоева отметила, что у большинства кроликов после облучения кожи реакция была выражена слабее, чем у контрольных животных. При облучении участков кожи, обработанных до этого 2% теплым водным раствором пара-аминобензойной кислоты, ни в одном случае не наблюдалось появления эритемы. Автор считает, что пара-аминобензойная кислота служит защитным фильтром для облучаемой кожи, что подтверждается спектральной характеристикой витамина (установлена специфическая абсорбция ультрафиолетовых лучей эритемного действия). Защитные свойства пара-аминобензойной кислоты при введении парентерально или перорально автор объясняет антигистаминными свойствами витамина. Эта последняя гипотеза нуждается в уточнении, так как многие препараты, обладающие антигистаминным действием, не оказывают при ультрафиолетовом облучении защитного действия. Автор рекомендует применять пара-аминобензойную кислоту в составе мази для профилактики в условиях, когда есть опасность интенсивного облучения солнцем (в высокогорных местностях, на море и т. д.).

Многие авторы также указывают на фотозащитные свойства пара-аминобензойной кислоты, примененной в мазях. Н. С. Смелов и Л. Б. Шифрин подтверждают имеющиеся в литературе данные о фотозащитных свойствах пара-аминобензойной кислоты. Вопрос о механизме фотозащитного действия пара-аминобензойной кислоты представляется еще недостаточно ясным и требует дальнейших исследований.

Влияние на фармакологическое действие некоторых препаратов. Изучалось влияние пара-аминобензойной кислоты на некоторые стороны фармакологического действия ряда анальгетических препаратов. Выявлено, что пара-аминобензойная кислота в эксперименте усиливает анальгезирующее действие морфина и текодина и не оказывает влияния на действие промедола. Пара-аминобензойная кислота снимает угнетающее действие морфина на дыхание, ослабляет это действие при использовании текодина (Б. И. Легостев).

Всасывание и обмен

Пара-аминобензойная кислота всасывается в тонком кишечнике. У здоровых людей пара-аминобензойная кислота находится в крови главным образом в связанной форме (2—70 $\gamma\%$), свободная форма была обнаружена только у 7 из 18 обследованных лиц и колебалась от 40 до 102 $\gamma\%$.

В моче у здоровых людей она находилась в свободной форме в количестве 90—840 $\gamma\%$ и в связанной форме — в количестве 8—800 $\gamma\%$ (Е. П. Степанян).

Таблица 10

Содержание пара-аминобензойной кислоты у больных в крови и в моче при различных заболеваниях (по данным Е. П. Степаняна)

Диагноз	Возраст (в годах)	Содержание пара-аминобензойной (свободной и связанной) кислоты в $\gamma\%$	
		в крови	в моче
Болезнь Боткина	18—55	84—960	66—1 800
Хронический гепатит и холецистит	25—57	76—104	104— 800
Цирроз печени	18—34	50—154	154—2 200
Язвенная болезнь, включая состояние после резекции желудка	30—66	46—960	220—1 860
Сердечно-сосудистые заболевания	25—54	45—280	280—3 440

Как видно из табл. 10, трудно установить какую-либо закономерность в изменениях обмена пара-аминобензойной кислоты, специфичную для определенной патологии ввиду значительных колебаний в показателях.

При введении перорально 1—4 г пара-аминобензойной кислоты максимальное повышение ее концентрации в крови наблюдается через 2 часа, но она очень быстро (в течение 12 часов) удаляется из организма почками почти полностью.

Большая часть пара-аминобензойной кислоты ацетируется или превращается в печени в пара-аминогипуровую кислоту и в таком виде экскретируется с мочой. Незначительная часть выводится с мочой в виде свободной формы.

Потребность в пара-аминобензойной кислоте и содержание ее в пищевых продуктах

Потребность в пара-аминобензойной кислоте у человека еще не установлена.

Пара-аминобензойная кислота содержится как в свободной, так и в связанной форме во всех растительных и животных тканях. Содержание пара-аминобензойной кислоты в некоторых пищевых продуктах приведено в табл. 11.

Таблица 11

Содержание пара-аминобензойной кислоты в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание пара-аминобензойной кислоты в % на 100 г продукта	Пищевые продукты	Содержание пара-аминобензойной кислоты в % на 100 г продукта
Мясо говяжье	65	Молоко коровье	10
Печень крупного рогатого скота	250	Дрожжи свежие	400
Почки крупного рогатого скота	180	Шпинат	60
Мозги крупного рогатого скота	70	Картофель	36
Яйцо	40	Морковь	22
Свинина	80	Пшеница (зародыши)	180
		» (зерно)	60
		Рисовые отруби	1 600

ТОКСИЧНОСТЬ

Пара-аминобензойная кислота почти нетоксична и переносится без вредных последствий людьми и подопытными животными. При приеме внутрь больших доз пара-аминобензойной кислоты наблюдается иногда тошнота, которая скоро проходит. Длительное введение больших доз пара-аминобензойной кислоты вызывает развитие гипотонии в результате угнетения секреции тироксина.

АВИТАМИНОЗ ПАРА-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Ввиду широкого распространения пара-аминобензойной кислоты в пищевых продуктах специфических проявлений недостаточности этого витамина не наблюдается.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При заболеваниях кожи. Пара-аминобензойная кислота нашла применение в клинике кожных болезней с хорошим результатом. Изучалось действие пара-аминобензойной кислоты при ряде болезней кожи: эритематоидной волчанке, склеродермии, дерматите герпетическом (рис. 7), дерматомиозите и др. Она используется в виде мази для профилактики ожогов, связанных с ультрафиолетовым облучением, путем смазывания участков кожи, подвергающихся облучению.

М. А. Прокопчук применял мазь с добавлением 2—3% пара-аминобензойной кислоты для предупреждения фотодерматозов с хорошим результатом. Мазь втирали перед выходом на свет и один раз в середине дня больным, страдавшим обострением высыпаний на открытых для света участках кожи — лице, руках (солнечная экзема, световая оспа, пигментная ксеродерма).

При тиреотоксикозах. Возможность использования пара-аминобензойной кислоты для подавления явлений тиреотоксикоза сомнительна, так как имеющиеся в настоящее время активные химические препараты (на-

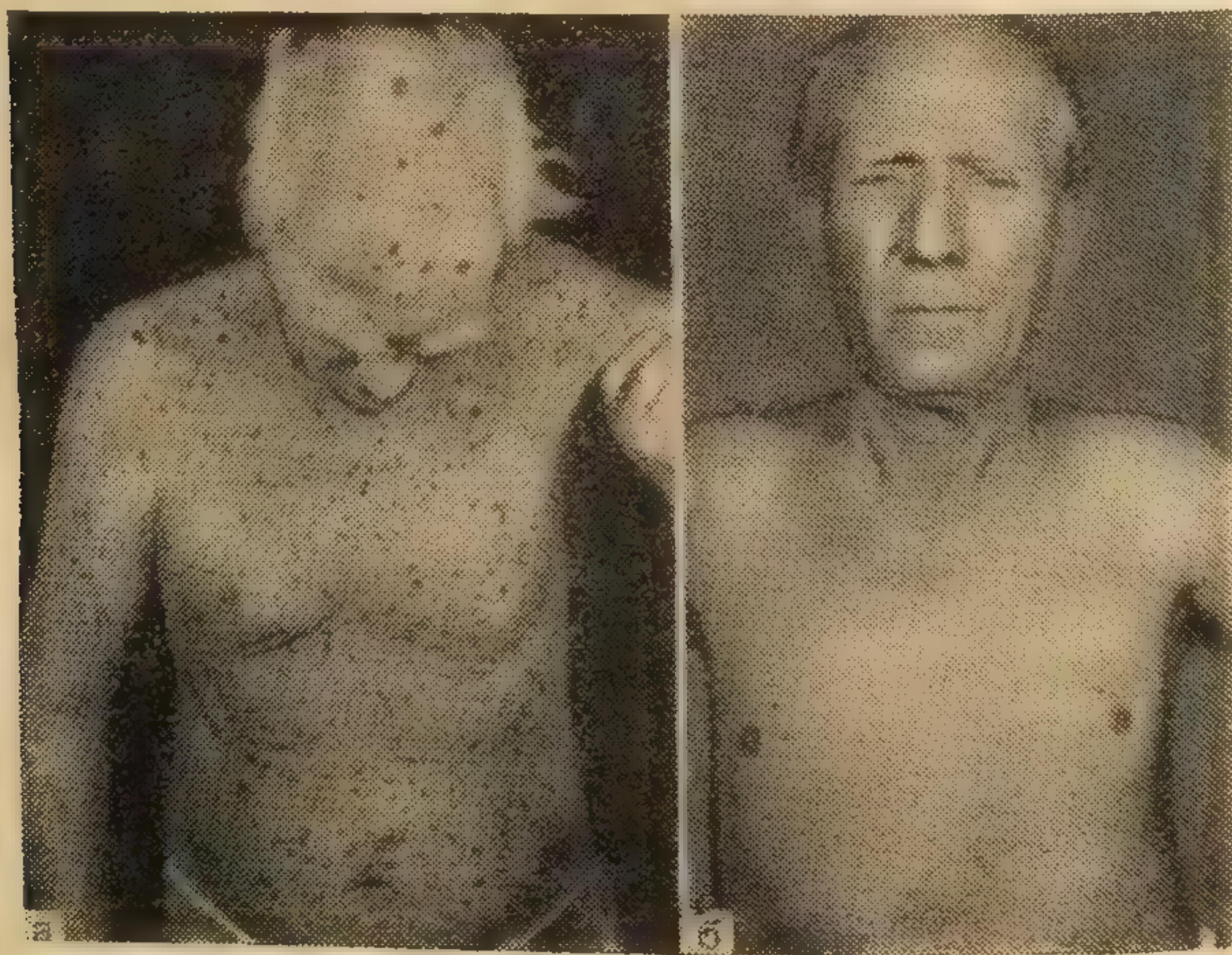


Рис. 7. Больной с герпетическим дерматитом.
а—до лечения; б—после лечения пара-аминобензойной кислотой
(по Bicknell и Prescott).

пример, метилтиоурацил), уменьшая синтез тироксина в щитовидной железе, являются значительно более эффективными в лечении базедовой болезни, гипертиреозов и тиреотоксикозов, чем пара-аминобензойная кислота. Однако в более легких случаях заболевания применение пара-аминобензойной кислоты может оказаться полезным.

Лечение сульфаниламидами является противопоказанием к назначению пара-аминобензойной кислоты ввиду имеющегося между ними антагонизма.

Лечебные дозы и препарат пара-аминобензойной кислоты

Терапевтическая дозировка пара-аминобензойной кислоты составляет 2—4 г в сутки. При некоторых заболеваниях эта доза может быть значительно повышена.

Препарат пара-аминобензойной кислоты выпускается в виде белого порошка.

Витамин Н, или биотин

ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Биотин представляет собой монокарбоновую кислоту гетероциклического строения. Формула биотина $C_{10}H_{16}O_3N_2S$. Он образует игольчатые, бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде и ряде органических растворителей и не растворимые в эфире и хлороформе. Биотин устойчив, биологическая активность его не снижается при кипячении растворов и под влиянием кислорода воздуха. Он устойчив к действию ультрафиолетовых лучей и по отношению ко многим кислотам и щелочам.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Еще в 1916—1917 гг. было отмечено, что крысы, получавшие в пищевом рационе сырой яичный белок в качестве единственного источника белка, заболевали дерматитом, наблюдались потеря шерсти и нервно-мышечные расстройства. Эти заболевания можно было предупредить путем введения в диету дрожжей или печени или предварительно сварить яичный белок. Gyorgy в 1931 г. подтвердил этот факт и назвал вещество, которое предупреждает заболевание, вызываемое сырым яичным белком, витамином Н (взяв первую букву от немецкого слова Haut — кожа). В 1936 г. Kögl и Föppis установили, что для нормальной жизнедеятельности дрожжей, согласно проведенным наблюдениям, необходимо какое-то вещество, без которого дрожжи не могут размножаться. Оно было выделено из яичного желтка и названо биосом; от греческого слова Bios, что означает жизнь.

Allison и сотрудники установили, что для роста клубеньковых бактерий также необходимо какое-то вещество, названное ими коэнзимом R. В 1940 г. Gyorgy

и сотрудники сообщили, что витамин Н, биотин и кофермент R является одним и тем же веществом. Впоследствии это вещество было выделено из разных других источников и получило наименование витамина Н, или биотина. Синтез биотина осуществил в 1943 г. Harris и сотрудники.

Биотин необходим для нормальной жизнедеятельности не только дрожжей и некоторых бактерий, но также животных и человека. Биотин обладает высокой физиологической активностью и широким диапазоном действия.

Биотин входит в состав протетической группы ряда ферментов и принимает участие в процессах карбоксилирования и декарбоксилирования, а также дезаминирования различных аминокислот (серин, треонин, аспарагиновая кислота), благоприятствует синтезу в печени ненасыщенных жирных кислот.

Биотин обладает способностью связываться с определенной альбуминовой фракцией сырого яичного белка, так называемым авидином (от латинского слова *avidus* — жадный). При этом образуется не растворимое в воде и биологически неактивное соединение, называемое биотин-авидином, не всасываемое кишечником и лишённое витаминных свойств биотина. Желудочные и кишечные ферменты не обладают способностью освободить биотин из этой связи. При введении биотин-авидина парентерально биотин сохраняет свою витаминную активность благодаря воздействию ферментов крови, разрушающих авидин и освобождающих биотин. В варёном яйце белок денатурируется и теряет возможность связывать биотин.

Биотин широко распространён в пищевых продуктах и, кроме того, синтезируется микрофлорой кишечника. У человека биотин-авитаминоз, или явления биотин-витаминной недостаточности, в обычных условиях не наблюдается. Явления биотин-витаминной недостаточности могут возникнуть при употреблении в пищу больших количеств сырых яичных белков.

Известно об антималярийном действии биотина (Seeger и др.), однако остаётся неясным механизм действия биотина при данном заболевании. Биотиновая недостаточность либо способствует размножению плазмодиев, либо нарушает защитные функции макроорганизма. Возможно, что оба фактора действуют одновременно.

Всасывание и обмен

Поступающий с пищей биотин, связанный с белком, освобождается под воздействием протеолитических ферментов, после чего всасывается кишечником и откладывается преимущественно в печени, почках и надпочечниках. Часть биотина связывается альбумином сыворотки. У животных значительная часть биотина синтезируется микрофлорой кишечника и всасывается.

Содержание биотина в крови меняется мало.

Экскреция биотина с мочой у здоровых людей составляет 11—183 γ в сутки (Orpel). При биотин-авитаминозе, полученном в эксперименте на людях (Sydenstricker и др.), выделение биотина с мочой снижается до 3,5—7,3 γ в сутки. При введении больших доз биотина отмечено повышение его содержания в моче, и примерно через 6 часов после введения значительная часть биотина выводится из организма (Gardner и др.). Содержание биотина в кале в этих условиях изменяется в меньшей степени. Содержание биотина в кале колеблется от 322 до 393 γ в сутки. У больных полиомиелитом уринарная экскреция биотина повышается в 3—3½ раза.

Содержание биотина в молоке женщин в первые дни после родов незначительно, на 10-й день оно повышается и составляет 0,38 γ /100 мл; в дальнейшем среднее содержание биотина в женском молоке примерно вдвое выше, чем в первые дни после родов (Pellegrini, Chiari). В женском молоке содержится от 0,9 до 11,2 γ биотина.

Потребность в биотине и содержание его в пищевых продуктах

Ориентировочная потребность человека в биотине составляет 2—3 γ /кг веса, или 150—200 γ в день на человека со средним весом 65—70 кг. В период беременности и лактации потребность в биотине повышается до 250—300 γ . По данным Lescog, потребность в биотине значительно ниже и составляет для взрослого человека 30—40 γ в сутки.

Биотин широко распространен в природе и содержится в различных продуктах животного и растительного происхождения (табл. 12).

Содержание биотина в пищевых продуктах

Продукты животного происхождения	Содержание биотина в γ на 100 г продукта	Продукты растительного происхождения	Содержание биотина в γ на 100 г продукта
Печень свиная	250	Соя, бобы	60
» говяжья	200	Рисовые отруби	46
Почки свиные	180	Рожь, цельное зерно	46
Печень телят	100	Земляные орехи	40
Сердце быка	8—50	Лук сушеный	28
Яйцо (желток)	30	Пшеничная мука 93%	9—25
Сардины (консервы)	24	» » 70%	1—2
Ветчина	10	Цветная капуста	17
Лосось	5—10	Шампиньоны	16
Камбала	8	Рис, цельное зерно	12
Мясо курицы	6	Горошек зеленый	6
» говядины	5	Кукуруза (зерно)	6
Молоко коровье цельное	5	Бананы	4,4
Семга	5	Земляника	4
Сыр	4	Рис (полированное зерно)	4
Сельдь	4	Дыня	3,6
Скумбрия (консервы)	3—4	Лук свежий	3,5
Телятина	1,5—2	Изюм	3,1
		Капуста кочанная	2,5
		Морковь	2,5
		Апельсины	1,9
		Яблоки	0,9
		Картофель	0,5—1,0

ТОКСИЧНОСТЬ

Биотин не обладает выраженным токсическим действием и в больших дозах не вызывает токсических симптомов как при пероральном, так и при парентеральном введении. Однократное внутривенное введение мыши биотина из расчета 1 г/кг веса животного не вызвало токсической реакции. У анестезированных животных под влиянием большой дозы биотина не было выявлено изменений в кровяном давлении, дыхании, функциях печени и почек, в ходе обменных процессов или перистальтики кишечника.

У человека наблюдалась легкая аллергическая реакция со стороны кожи под влиянием введения больших доз биотина, выражающаяся в покраснении кожи и других симптомах.

БИОТИН-АВИТАМИНОЗ

Недостаточность биотина может быть вызвана у некоторых животных при употреблении большого количества белка сырых яиц, введении сульфаниламидов, нарушающих синтез биотина микрофлорой кишечника, а также назначении диеты с исключением биотина.

У крыс недостаточность в биотине вызывает остановку роста, развитие чешуйчатого эритематозного дерматита, появление симптома «очкастых глаз» и аттактической походки (рис. 8).

Рогатый скот не нуждается в поступлении биотина с пищей, так как биотин синтезируется в достаточном количестве микробами.

Экспериментальный биотин-авитаминоз у человека получил Sydenstricker и сотрудники. Биотин-витаминная недостаточность проявляется в общих расстройствах и в кожном заболевании — себорейном дерматите. Кожа становится сухой, шелушится, приобретает красный цвет; сосочки языка атрофируются. Состояние больного харак-



Рис. 8. Биотиновая недостаточность у крысы (по Bicknell и Prescott).

теризуется вялостью, сонливостью, апатией, потерей аппетита, тошнотой, болью в мышцах, уменьшением содержания эритроцитов в крови, кожной анестезией и другими симптомами. Выделение биотина с мочой уменьшается по сравнению с нормальным.

Введение в пищевой рацион продуктов, содержащих биотин (печенка, почки, дрожжи), приводит к исчезновению явлений биотин-авитаминоза.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

В литературе имеются указания на положительное действие биотина при различных формах дерматита.

Биотин показан при себорейном дерматите у грудных детей, связанном, возможно, с явлениями биотин-витаминной недостаточности. Он излечивается при ежедневном введении 5—10 γ биотина в течение 4 недель (Berger).

Был отмечен успех при длительном применении биотина в тех случаях дескваматозной эритродермии, когда недостаточность в биотине была в числе причин заболевания. Биотин эффективно применялся при некоторых поражениях языка (эксфолиативный глоссит и др.), однако терапия была успешной только в тех случаях, когда заболевание было связано с биотиновой недостаточностью.

Возможно, что препараты биотина найдут применение при некоторых заболеваниях кожи, нарушениях жирового обмена и заболеваниях нервной системы. В настоящее время еще нет достаточных данных для конкретных рекомендаций по лечебному применению биотина. Необходимо дальнейшее изучение как физиологического действия биотина, так и показаний к его лечебному применению.

Лечебная доза биотина 150—300 γ в сутки. Вводится биотин парентерально.

Инозит

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Инозит открыт более 100 лет назад Scherer. Он обнаружил инозит в мышцах и установил его формулу. Химическая формула инозита $C_6H_{12}O_6$. В чистом виде он был получен в 1928 г. Синтез инозита осуществили Wiland и Wichard.

Инозит представляет собой белое порошкообразное кристаллическое вещество без запаха, хорошо растворимое в воде, плохо растворимое в спирту и практически не растворимое в органических растворителях. При воздействии щелочей и кислот потери инозита незначительны. Инозит хорошо сохраняется при обычной температуре воздуха, не разрушается под влиянием света и воздуха и негигроскопичен.

Природный инозит не представляет собой определенного вещества: из разных органов и тканей животных и растений выделены различные изомеры инозита. Наиболее распространенным в природе является так называемый мезоинозит¹, который раньше был назван миоинозитом, так как был выделен из мышц. Мезоинозит сравнительно редко встречается в свободном состоянии, обычно он связан, как и другие инозиты, с фосфорной кислотой и другими органическими соединениями. Шестифосфорный эфир инозита называется фитиновой кислотой, или фитином, который давно применяется в медицинской практике.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Инозит выделен из группы активных веществ, содержащихся в дрожжах и стимулирующих их рост. По сво-

¹ Частица «мезо» означает, что это вещество оптически неактивно.

ему действию на дрожжи и животные организмы инозит является фактором роста.

Предполагают, что инозит участвует в регуляции ритма сердца, в обеспечении нормальной перистальтики желудка и тонкого кишечника. В поперечнополосатой мускулатуре инозит играет роль, сравнимую с гликогеном.

Инозит способствует образованию молочной кислоты и, возможно, пировиноградной. Инозит входит в состав ряда ферментов, в частности его присутствие установлено в амилазе. Инозит участвует в обмене углеводов и белков.

Высокая концентрация инозитофосфатов в мозгу позволяет предположить о благоприятном влиянии этих веществ на умственный труд, об их способности противодействовать утомлению.

Инозит действует не сразу после введения на нервно-мышечную возбудимость. Длительное введение вызывает повышение нервной хронаксии.

Важной является роль инозита в обмене липидов и особенно фосфолипидов, что определяет его липотропные свойства.

Инозит обладает липотропными свойствами при заболеваниях печени. В эксперименте при отравлении животных четыреххлористым углеродом введение в диету инозита тормозит развитие жировой инфильтрации печени.

Липотропное действие инозита проявляется при одновременном его введении с четыреххлористым углеродом, а также в период репарации, после прекращения введения четыреххлористого углерода (Т. Н. Зитлер). Инозит задерживает развитие жировой инфильтрации печени у крыс, находящихся на безбелковой диете, однако это его свойство проявляется слабее, чем при введении холина (Г. А. Черкес).

Lupton и сотрудники изучали действие инозита на атероматоз у человека, но не обнаружили положительного эффекта, несмотря на введение витамина в течение 6 месяцев.

Инозит синтезируется микрофлорой кишечника. При введении лекарственных веществ (сульфаниламидные препараты), обладающих бактериостатическим действием, может нарушаться биосинтез инозита.

Всасывание и обмен

Инозит содержится в растениях, главным образом в виде фитина. В тканях он находится либо в свободном состоянии, либо в связанной форме.

Поступающий с пищей связанный инозит, по-видимому, предварительно расщепляется ферментами кишечника (фитазой) и затем всасывается и используется организмом. При многих патологических состояниях фитаза в кишечнике может отсутствовать или быть угнетена (например, при рахите). Цельное хлебное зерно и отруби являются хорошим источником фитазы.

Инозит содержится в крови здорового человека в количестве от 0,37 до 0,76 мг% (Sonpe и Sabotka).

Perles и Nicolas открыли инозит в плазме микробиологическим методом при помощи микроба *Neurospora crassa*. По данным авторов, содержание инозита в плазме составляет от 0,5 до 1,1 мг%. У здорового человека выделение инозита с мочой колеблется и составляет 12 мг в сутки.

При некоторых патологических состояниях выделение с мочой витамина резко повышается. При сахарном диабете количество выделяемого с мочой инозита достигает 340 мг/л. Из 28 больных сахарным диабетом только у 10 выделение не превышало нормального; у остальных оно составляет от 72 до 340 мг/л мочи, при диурезе от 400 до 1500 мл за сутки (Malangeau и др.). У больных сахарным диабетом не было отмечено соответствия между степенью глюкозурии и инозитурии.

Значительное повышение выделения инозита было отмечено у больных хроническим нефритом. Только у 2 из 16 больных экскреция инозита с мочой не превышала нормы, а у 14 человек колебалась от 75 до 560 мг/л мочи. У этих больных не было также отмечено взаимосвязи между количеством содержащегося в моче белка и степенью инозитурии. Суточный диурез у больных колебался от 400 до 2200 мл.

Hellew изучал содержание инозита в моче микробиологическим методом и методом хроматографии на бумаге при различном содержании инозита в пище. По данным автора, нормальное содержание инозита колебалось от 12 до 72 мг/л мочи. Автором было установлено, что количество содержащегося инозита в пище не

влияет существенно на уринарную экскрецию этого витамина. Так, введение 1—4 г препарата чистого мезоинозитола или инозитфосфата не увеличило его количества в моче. Не было отмечено увеличения редуцирующих веществ в моче, но наблюдалось повышение выделения сциллитола.

В спинномозговой жидкости у здорового человека содержание инозита колеблется от 2 до 3,4 мг%, в среднем 2,7 мг% (Baumgarten, Saar). Заметное понижение инозита в спинномозговой жидкости было обнаружено в острой стадии менингита и эпидемического энцефалита. Повышение наблюдалось в более поздней стадии туберкулезного менингита.

Потребность в инозите и содержание его в пищевых продуктах

Потребность человека в инозите точно не установлена. Человек получает с пищей ежедневно около 1 г инозита. Предполагают, что потребность человека в инозите составляет около 20 мг/кг веса, т. е. примерно 1—1,5 г в сутки. При беременности и лактации потребность в инозите повышается.

Инозит содержится в большинстве пищевых продуктов. Явлений инозит-авитаминоза у человека практически не наблюдается.

Содержание инозита в пищевых продуктах приводится в табл. 13.

ТОКСИЧНОСТЬ

Инозит нетоксичен. Введение 2—3 г препарата этого витамина не вызывает токсических явлений.

ИНОЗИТ-АВИТАМИНОЗ

Отсутствие инозита в синтетической диете мышей ведет к задержке роста животных и развитию дерматита. У животных волосы остаются на голове, хвосте и ногах ниже колен, на остальных частях тела волосы выпадают. Часто шерсть выпадает с кожи вокруг глаз и тогда возникает симптом, известный под названием «очкастые глаза». У животных отмечена также атония желудка

Таблица 13

Содержание инозита в пищевых продуктах

Продукты растительного происхождения	Содержание инозита в мг на 100 г продукта	Продукты животного происхождения	Содержание инозита в мг на 100 г продукта
Пшеничные отруби	1 000	Сердце быка	260
Пшеница (зародыши)	700—900	Мозги	200
Апельсины	250	Сердце свиное	110—60
Горошек зеленый	150—240	Печень быка	50
Изюм	120	» теленка	50
Дыня	120	Мясо курицы	47
Бобы зеленые	120	Ветчина	45
Пшеничная мука 98%	110	Мясо свиное	35—45
Капуста цветная и кочанная	95	Телятина	32—65
Персики	95	Яйцо	33
Лук зеленый	89	Сыр	25
Земляника	60	Молоко коровье	18
Томаты	46	Камбала	17
Кукурузная мука	45	Лосось (консервы)	17
Морковь и брюква	45	Сардины (консервы)	17
Бананы	34	Говядина	11
Картофель	30	Женское молоко	33
Шпинат	27		
Яблоки	24		
Свекла	21		

и кишечника, тенденция к жировой инфильтрации печени, быстрое понижение лактации у кормящих самок, анемия.

Лесог и сотрудники наблюдали изменения со стороны нервной системы у крыс и голубей, находящихся на диете, лишенной инозита. Добавление к диете биотина, пара-аминобензойной и пантотеновой кислот не останавливает указанных явлений. Выздоровление наступает только при добавлении к диете инозита.

Явления витаминной недостаточности имеют более тяжелый характер, если в диете одновременно отсутствуют другие витамины группы В. Недостаток инозита и пара-аминобензойной кислоты вызывает гибель крыс через 5—6 недель после начала опыта. У животных наблюдается потеря зрения, нарушается координация движений, появляются судороги конечностей. При от-

сутствии в рационе питания собак инозита и пантотеновой кислоты усиливается эвакуаторная функция желудка и наблюдается дискинезия тонкой и толстой кишки, собаки становятся малоподвижными. Приведенные данные указывают на связь этих витаминов с функцией нервной системы.

У человека явлений инозит-авитаминоза практически не наблюдается.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Исходя из физиологических свойств инозита, изучали его липотропное действие при атеросклерозе и гиперхолестеринемии, однако полученные результаты противоречивы и недостаточны для суждения о целесообразности его применения при данной патологии.

Инозит может быть применен при поражениях печени, сопровождающихся жировой инфильтрацией, в предоперационный период при злокачественных опухолях органов пищеварения, портальном циррозе печени (С. М. Рысс). Инозит улучшает функцию желудочно-кишечного тракта у больных атрофическим гастритом.

При мышечной дистрофии он может быть использован в комбинации с витамином Е. Однако лечебное применение инозита находится еще в стадии изучения, и показания к его применению весьма ограничены.

Терапевтическая доза инозита 0,4—1 г по 2—3 раза в сутки, иногда в сочетании с холином или метионином.

Холин

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Холин был выделен из желчи 100 лет назад. Он входит в состав лецитина и сфингомиелина, наиболее распространенных фосфолипидов. Так как организм не способен продуцировать метильные группы, необходимые для образования холина, то они должны поступать извне с пищей.

Холин участвует в процессах трансметилирования в качестве донора метильной группы. В организме холин может синтезироваться из аминокислот, содержащих метильные группы (метионин, серин), и некоторых других незаменимых аминокислот.

Синтез осуществляется следующим путем. Из серина в результате декарбоксилирования образуется аминокетанол, который, подвергаясь метилированию, превращается в холин. Холин является важнейшим «депо» подвижных метильных групп, которые участвуют в синтезе ряда необходимых для организма соединений (метионин, креатин, адреналин и др.).

Синтезируемый в организме холин не обеспечивает потребностей организма, поэтому часть необходимого организму холина должна поступать в готовом виде с пищей. Холин является предшественником ацетилхолина, играющего важную роль в передаче нервного возбуждения.

В медицине холин применяется в виде хлористоводородной соли холина — холин-хлорида, который представляет собой бесцветные или сероватые кристаллы, легко впитывающие влагу и растворимые в воде, этиловом и метиловом спирте, не растворимые в эфире и абсолютном спирту. Слабые растворы холина устойчивы

к нагреванию; в концентрированных растворах при кипячении холин-хлорид разрушается. Формула холин-хлорида $C_5H_{14}NOCl$.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Участие в образовании коферментов. Холин, как и другие витамины группы В, участвует в образовании коферментов. Он входит в состав цитидиндифосфатхолина, действующего в качестве кофермента в процессе биосинтеза лецитиновой молекулы (Kennedi, Weiss).

Влияние на рост. Холин принимает участие в процессах роста. По данным Suge, крысы-сосунки, питающиеся молоком, в котором отсутствует холин, задерживаются и даже останавливаются в росте. Птицы также задерживаются в росте при недостатке холина в корме.

Липотропное действие на печень. Холин, обладая липотропным действием, предупреждает жировую инфильтрацию печени. При наступившей жировой инфильтрации печени холин способствует обратному ее развитию. Так, например, введение холина в диету подопытным животным предупреждает развитие жировой инфильтрации печени при белковой недостаточности (Л. А. Черкес, Г. А. Черкес).

В эксперименте на собаках Н. П. Скакун, И. И. Лесюк показали, что введение перорально холина способствует усилению желчеотделения; причем было выявлено, что холин-хлорид обладает желчегонным действием холеретического типа, и по классификации он может быть отнесен к группе истинных холеретических препаратов средней силы действия. При введении 2—3 мл 20% раствора холин-хлорида в вену и в больших количествах он вызывает длительное угнетение секреции желчи. Таким образом, желчегонное действие холин-хлорида наблюдалось при пероральном введении его в дозе 0,1—0,15 г/кг веса животного или при внутривенном введении в небольшой дозе (1 мл 20% раствора) и обязательно медленно.

В опытах на собаках было показано, что введение холина и витамина B_{12} вызывает увеличение секреции желчи и значительное повышение в ней уровня фосфолипидов (в 2—3 раза больше по сравнению с нормой).

Такие же данные были получены на собаках с циррозом печени (З. Ф. Денисенко); это послужило основанием для предположения, не является ли усиление желчеотделения и повышенное выведение фосфолипидов одним из звеньев механизма липотропного действия холина и витамина В₁₂, применяемых при циррозах и других заболеваниях печени.

Предполагают, что холин способствует расщеплению нейтрального жира в печени у больных циррозом печени, в результате чего увеличивается образование фосфолипидов и выделение их с желчью. Одновременно наблюдается снижение содержания фосфолипидов в крови у большинства больных циррозом печени под влиянием введения 3 г холин-хлорида ежедневно (З. Ф. Денисенко). Интенсивное удаление из печени фосфолипидов, возможно, сочетается с удалением из печени жирowych кислот, что предохраняет печень от развития жировой инфильтрации.

Значительное число исследований выявило действие холина при различных патологических состояниях, особенно вызванных нарушениями обмена веществ при нерациональном питании.

Было показано, что на диете, бедной белками и холином, но с большим содержанием жиров, у животных развивается цирроз печени. Введение холина в рацион питания при этих же условиях предупреждает развитие цирроза.

Влияние на атеросклеротические изменения. В ряде экспериментальных исследований показано благоприятное действие холина на атеросклеротические изменения в венечных сосудах и гиперхолестеринемии у кроликов, получавших препарат холестерина. Эти изменения оказались слабее выражены у кроликов, получавших холин и холестерин, чем у получавших только холестерин. У части кроликов, которым вводили холестерин и холин, атеросклеротические изменения в сосудах совершенно отсутствовали (Ю. Т. Пушкар).

В другом эксперименте было показано, что введение холина голодающим кроликам задерживает развитие гиперхолестеринемии, способствует задержке холестерина крови печенью и выделению его с желчью, усиливает процессы распада холестерина в печени (П. З. Хасигов).

Т. А. С.
ние холин
вует устр
териях.

Влия
ции. Хо
роль в им
ным Helle
хлорида в
100%. Н.
холин вос
беркулезн
питании в
циона жи
ных кисло
разом суш
ческого ст

Влияни

ание на у
на собака
ли, что хо
сы возбуж
в зависимо
ной систе
Таким
регуляци
пидов и п

Всасыван

Всасы
кишечник
тела; он
почках, с
цах. Холи
форме в
менных п
ние свобо
2,5 мг%
Выдел
форме с
деляет с
ставляет

Т. А. Синицина, Л. С. Шарова показали, что введение холина снижает гиперхолестеринемию и способствует устранению липоидных отложений в венечных артериях.

Влияние на иммунологические реакции. Холин-хлорид играет, по-видимому, известную роль в иммунологических реакциях организма. По данным Heller, внутримышечное введение мышам холин-хлорида вызывает повышение активности фагоцитов на 100%. Н. С. Столыгво и Э. А. Цилиенс показали, что холин восстанавливает резистентность организма к туберкулезной инфекции, нарушенную при неполноценном питании в результате длительного исключения из рациона жиров, в том числе высоконенасыщенных жирных кислот и фосфатидов. Авторы выявили таким образом существенное значение холина для иммунологического статуса организма.

Влияние на нервную систему. Холин оказывает влияние на условнорефлекторную деятельность. В опытах на собаках А. И. Макарычева, М. С. Сергеева показали, что холин оказывает различное действие на процессы возбуждения и торможения в коре головного мозга в зависимости от дозы вводимого холина и типа нервной системы собаки.

Таким образом, холин используется организмом для регуляции обменных процессов, образования фосфолипидов и построения тканей.

Всасывание и обмен

Всасывание холина происходит у человека в тонком кишечнике. Холин входит в состав всех клеток и тканей тела; он содержится в больших количествах в печени, почках, сердце и в нервной системе, меньше его в мышцах. Холин содержится также в свободной и связанной форме в крови, где принимает активное участие в обменных процессах, происходящих в плазме. Содержание свободного холина в крови колеблется от 1,5 до 2,5 мг% (В. Е. Анисимов).

Выделяется холин главным образом в свободной форме с мочой, потом и желчью. Здоровый человек выделяет с мочой в среднем 7 мг холина за сутки, что составляет незначительную часть его, вводимого с пищей.

Изменения в обмене под влиянием рентгеновского облучения. В опытах, проведенных на белых крысах, М. П. Елеазарова показала, что у животных под влиянием рентгеновского облучения в дозе 700 г процессы метилирования понижаются главным образом в крови, в печеночной и легочной тканях, а также в селезенке и миокарде. При изучении содержания холина в различных тканях после облучения было выявлено, что сроки стойкого снижения его содержания неодинаковы. Быстрее всего, на 10-й день после облучения, наблюдается тенденция к восстановлению исходного уровня холина в мозгу; в почечной ткани восстановление начинается на 15-й день, в крови — на 20-й день и в печени — к 25-му дню после облучения. В селезеночной и легочной тканях восстановления содержания холина не наступило до конца наблюдений, т. е. до 25-го дня. Содержание холина в крови не изменяется.

Изменения в обмене при туберкулезе. В исследовании, проведенном Л. Г. Лепня, было показано, что под влиянием туберкулезной инфекции в печени морских свинок и кроликов резко снижается содержание холина, вследствие чего может понижаться синтез фосфатидов и выведение жирных кислот. Это способствует развитию жировой инфильтрации печени. При снижении туберкулезной интоксикации под влиянием лечения противотуберкулезными препаратами улучшается обмен холина и предупреждается холиновая недостаточность и, возможно, развитие жировой инфильтрации печени.

Потребность в холине и содержание его в пищевых продуктах

Потребность в холине взрослого человека при легком труде составляет — 0,5—1 г в сутки. При рационе питания с высокой калорийностью (например, у рабочих с тяжелым механизированным трудом) потребность в холине повышается до 1—1,5 г. Потребность в холине у женщин во второй половине беременности составляет 1 г в сутки, кормящих женщин — 1,5 г. Потребность детей до 7 лет — 0,25 г в сутки; 7—14 лет — 0,5 г; старше 14 лет — 1 г холина в сутки. При высокой температуре воздуха (например, в горячих цехах, в ус-

ловиях жаркого климата) потребность в холине значительно повышается. В условиях умеренного климата потребность в холине ниже.

При обычном питании с пищей поступает 2—4 г холина. Определить общую потребность человека в холине, получаемом с пищей, трудно, так как в зависимости от состава рациона и, в частности, от содержания в нем белка и некоторых аминокислот изменяется эндогенный биосинтез холина, меняется и потребность в холине.

Содержание холина в пищевых продуктах приводится в табл. 14.

Таблица 14

Содержание холина в пищевых продуктах (по данным Bicknell и Prescott)

(в миллиграммах холин-хлорида на 100 г продукта)

Яйцо (желток)	1 713
Печень свиньи	552
» быка	63
Почки свиньи	256
» быка	333
Мясо свиньи	75—100
Треска	200
Лосось	181
Сельдь	127
Капуста	251
Соевые бобы	300
Хлеб белый	62,5
» черный	56,5
Пшеница зерно	92
» отруби	143
» зародыши	410
Ячмень	139
Помидоры	106
Морковь	95
Овес	94
Рис	107
Шпинат	238
Молоко	14,7

ТОКСИЧНОСТЬ

Токсичность холин-хлорида относительно невелика. Токсический эффект у человека можно ожидать при введении более 15 г холин-хлорида в сутки.

Холин вызывает замедление сердечной деятельности, снижение артериального давления, усиленное слюно- и слизоотделение, усиление перистальтики кишечника.

Во время внутривенного введения могут наступать побочные явления: ощущение жара, тяжесть в голове, чувство утомления, тошнота, рвота, брадикардия, понижение систолического давления, гипотония, доходящая до коллапса. Эти симптомы объясняются главным образом возбуждением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В случае возникновения указанных побочных явлений внутривенное введение холинхлорида следует прекратить. При применении препарата перорально наблюдаются изредка диспепсические расстройства.

ХОЛИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наиболее характерным симптомом холиновой недостаточности является жировая инфильтрация печени, при которой нарушаются важные функции печени: депонирование гликогена, образование протромбина и др., повышается содержание щелочной фосфатазы в крови. Как известно, жирные кислоты поступают из тонкого кишечника в печень, где и входят в состав фосфолипидов, которые покидают печень с желчью и кровью и разносятся по всем тканям организма. Для образования фосфолипидов и стимуляции их синтеза необходим холин. Без холина лецитин и сфингомиелин не образуются и жирные кислоты остаются в печени. Накопление жирных кислот в печени (а также холестерина) ведет к жировой инфильтрации печени. При длительном недостатке холина в пище после жировой инфильтрации печени развивается цирроз печени, сходный с портальным циррозом Лаэннека (С. М. Рысс). Экспериментально такой цирроз печени был получен у крыс на диете, бедной белками и холином и богатой жирами. Включение в указанную диету холина предупреждало развитие цирроза печени.

При холиновой недостаточности развиваются патологические изменения также со стороны почек, они увеличиваются в объеме, повышается кровенаполнение капилляров коркового слоя и сосудов капсулы почек, наблюдаются кровоизлияния; часто отмечаются гемор-

рагии и в других органах (например, в глазу, главным образом в цилиарном теле). Введение холина способствует постепенной ликвидации патологического процесса. Нарушение синтеза фосфолипидов влечет за собой уменьшение содержания их также в почках, что и вызывает указанную выше патологию. Таким образом, липотропное действие холина является весьма существенным и для нормальной функции почек.

Была изучена в эксперименте возможность предотвращения патологических изменений в печени, вызванных недостатком в пище холина и источников активных метильных групп, а также эффективность лечения уже возникших изменений.

Было выявлено, что холин тормозит, но не предотвращает полностью жировой инфильтрации печени так же, как и введение фолиевой кислоты в сочетании с витамином B_{12} . Добавление холина в пищевой рацион давало более выраженный липотропный эффект, чем применение фолиевой кислоты и витамина B_{12} (М. Н. Волгарев). В другом опыте применяли холин и треонин вместе, однако и в этом случае не удалось полностью ликвидировать ту степень жировой инфильтрации, которая устанавливалась к 30—45-му дню опыта. Полный терапевтический эффект при жировой инфильтрации печени достигался лишь дачей животным смешанной пищи (М. Н. Волгарев, Н. М. Фильчагин).

Приведенные экспериментальные данные подчеркивают важное значение наряду с холином белковой части пищевого рациона, в первую очередь белков, содержащих активные метильные группы (творог, яичный белок и др.) для предупреждения жировой инфильтрации печени.

Л. А. Черкес установил, что при продолжительной холиновой недостаточности, связанной со снижением активности холиноксидазы, в печени подопытных животных (собаки, мыши, крысы) спонтанно возникают гематомы и другие опухоли. Некоторые канцерогенные вещества также понижают активность холиноксидазы. Следовательно, при понижении активности холиноксидазы канцерогенными веществами или при недостаточности холина создаются условия, благоприятствующие развитию опухолей.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При заболеваниях печени. Благодаря своим липотропным свойствам холин-хлорид показан к применению при циррозах печени. Получены противоречивые результаты по вопросу об эффективности лечения холином болезни Боткина и хронических гепатитов. Холин-хлорид должен назначаться обязательно с одновременным введением пищевых продуктов, содержащих метионин в значительных количествах (творог и др.).

Однократное применение холин-хлорида при циррозах печени показало, что уровень фосфолипидов в крови снизился у большинства больных с $17 \pm 1,8$ мг% до $11,2 \pm 1,7$ мг%.

При длительном применении отмечалось аналогичное явление (З. Ф. Денисенко). Одновременное применение холин-хлорида с витамином В₁₂, обладающим также липотропным действием, позволило автору сделать вывод о терапевтическом эффекте при лечении этими витаминами больных циррозами печени различной этиологии (улучшение состояния больных, уменьшение размеров печени, улучшение функциональных проб печени, исчезновение асцита).

При однократном и длительном применении холин-хлорида и витамина В₁₂ уровень фосфолипидов в крови у большинства больных циррозом печени снижается. Понижение повышенной активности фосфатазы после ежедневного введения 3 г холина в течение 15—20 дней у больных с компенсированными и субкомпенсированными стадиями цирроза печени следует, естественно, расценить как положительный эффект. При декомпенсированном циррозе печени этот эффект не был получен (А. И. Позднякова). Длительное введение (12—20 дней) холина этой же группе больных оказало нормализующее действие на холестеринэстерифицирующую функцию печени. Положительные сдвиги в этой функции печени отмечены также при однократном введении 3 г холина у больных в стадии компенсации и субкомпенсации в тех случаях, когда до лечения наблюдалось резкое их отклонение (Л. С. Шарова). Автор считает, что под влиянием липотропного действия холина восстанавливается способность печеночной ткани эстерифицировать холестерин.

Имеется ряд работ, указывающих на отсутствие терапевтического действия холина на течение цирроза печени (Wade и др.) и острого гепатита (Richardson и др.). Подчеркивается, что достаточного введения липотропных веществ можно достигнуть соответствующей диетой. Kessler с соавторами, Gabusdo установили, что липотропное действие диеты с высоким содержанием животного белка (творог и др.) и низким содержанием жира при добавлении холина существенно не повышается по сравнению с действием одной диеты.

Мы полагаем, что опубликованные данные о положительном эффекте холина при циррозе печени является достаточным основанием для применения этого витамина в комплексной терапии. Разница в полученных авторами результатах может быть объяснена различной методикой проведения наблюдений (неодинаковое по тяжести клиническое течение заболевания, в какой стадии болезни применялся препарат, неодинаковый состав больных по возрасту, разные дозировки препарата, методы введения и оценки результатов лечения и др.).

При атеросклерозах. Холин оказывает благоприятное влияние на обмен липидов у больных атеросклерозом. У большинства больных снижалось содержание холестерина в крови, причем чем выше было его содержание в крови до лечения холином, тем значительнее и чаще наблюдалось снижение холестерина после лечения.

В. Е. Анисимов, З. Г. Бескоровайная, Г. И. Коропова, П. Е. Лукомский, П. М. Савенков, Т. А. Синицина, Morrison, Rossi отмечают положительное действие холина на течение атеросклероза в клинике и в эксперименте. Г. И. Коропова установила на 92 больных уже в первый месяц лечения холин-хлоридом, а также сочетанием этого витамина с метионином выраженные положительные изменения в обмене липидов: снижение холестерина, повышение содержания фосфолипидов в крови и повышение коэффициента фосфолипиды/холестерин.

Обнаруженные сдвиги были более выражены и наблюдались значительно чаще у подавляющего большинства больных при длительном применении обоих препаратов.

При сравнении лечебного действия холин-хлорида и метионина было отмечено, что положительные сдвиги показателей липидного обмена при терапии холин-хлоридом наступают быстрее, чем при лечении метионином в первый месяц лечения; при длительных сроках терапии их действие одинаково.

Длительное лечение холин-хлоридом и метионином больных атеросклерозом повышает их работоспособность, уменьшает головную боль, улучшает сон, реже возникают приступы стенокардии. Г. И. Коропова отмечает, что побочные явления наблюдались редко (тошнота, изжога, иногда учащение приступов стенокардии, преимущественно в первые дни лечения холин-хлоридом). В дальнейшем эти явления исчезали и не мешали лечению. Одновременно у больных, страдавших запором, наблюдалась нормализация функции кишечника.

Некоторые ученые утверждают, что эффективность применения холина при атеросклерозе еще не доказана (Firstbrook, Greenberg и Burger, Merlen с соавторами, Katz). Результаты исследований, представленные отечественными авторами, показали, что введение холина благоприятно отражается на показателях липидного обмена (повышение содержания лецитина и снижение холестерина в крови у больных, повышение коэффициента лецитин/холестерин), приводит к улучшению клинических показателей — самочувствия, электрокардиограммы и др. Это позволяет рекомендовать данный витамин самостоятельно, а также в сочетании с метионином, витамином В₁₂ при атеросклерозе венечных сосудов, аорты и атеросклеротическом кардиосклерозе. Необходимо отметить, что введение холина по 5 г в сутки в течение 10 дней больным атеросклерозом практически не отражается на уровне протромбина в крови. Повышение его наблюдалось главным образом у больных с низким исходным уровнем протромбина. Не следует применять холин-хлорид при диете, бедной белками.

При злокачественных новообразованиях. В онкологической клинике А. Малаховский провел наблюдения над эффективностью совместного применения препарата ТиоТЭФ с холином. Предварительные результаты подтверждают эффективность сочетания обоих препаратов. В эксперименте автор по-

казал, что введение ТиоТЭФ в сочетании с холином вызывало значительную нормализацию активности фосфатазы и карбоангидразы в крови и содержания аскорбиновой кислоты в печени. Наблюдения продолжаются.

При психических заболеваниях. Применением холина и улучшением функций печени пытались оказать влияние на течение некоторых психических расстройств. Ряд авторов сообщает о благоприятном действии холина при шизофрении и отмечает благоприятное влияние холина на некоторые психические расстройства у лиц, страдавших хроническим алкоголизмом.

Лечебные дозы и препараты холин-хлорида

Холин-хлорид применяется внутрь по 3—5 г в сутки в виде 20% раствора или внутривенно в виде 1% раствора на изотоническом растворе хлористого натрия или 5—10% растворе глюкозы капельным методом со скоростью 30—40 капель в минуту. В одно вливание можно вводить не более 200—300 мл 1% раствора холин-хлорида. Введение внутривенно (однократное) может быть дополнено приемом внутрь 20% раствора холин-хлорида по одной чайной ложке на прием 3—4 раза в сутки. На курс лечения вводят 20—70—80 г холин-хлорида (от 100 до 400 мл 20% раствора холин-хлорида). Холин-хлорид можно применять только под врачебным контролем и в условиях стационара.

Холин-хлорид изготавливается в виде порошка, в ампулах и флаконах. Порошок белый, кристаллический, легко растворим в воде, очень гигроскопичен, используется в водном растворе. Стерильные растворы выпускаются в ампулах по 10 мл 20% раствора и во флаконах по 100 мл 20% раствора. Для капельных вливаний изготавливают непосредственно перед употреблением 1% раствор. Раствор холин-хлорида — прозрачная, бесцветная жидкость.

Хранить препараты холин-хлорида следует в сухом и защищенном от света месте.

Оротовая кислота

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Оротовая кислота была впервые выделена в 1905 г. из сыворотки коровьего молока; получена также синтетически. В 1930 г. было доказано, что оба препарата идентичны.

Оротовая кислота представляет собой 4-урацил-карбоновую кислоту, производное урацила. Свое название она получила от греческого слова *óros* (сыворотка).

Оротовая кислота в химически чистом виде представляет собой кристаллический порошок, без запаха, плохо растворимый в воде и не растворимый в органических растворителях. Соли оротовой кислоты (например, калиевая) лучше растворяются в воде.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Влияние на обменные процессы. Оротовая кислота играет важную роль в синтезе пиримидиновых нуклеотидов в клетке печени. Положительное влияние этого витамина на азотистый обмен, синтез белка и на активность ферментов, связанных с этими процессами (ксантиноксидазы и др.), объясняют ее участием в синтезе нуклеиновых кислот. Оротовая кислота связана с синтезом билирубина, фосфолипидов и лецитина. По-видимому, она также стимулирует функции ферментов, принимающих участие в углеводном обмене.

Влияние на процесс роста. В ряде экспериментов было показано, что оротовая кислота важна для процесса роста. Так, животные, находившиеся на недостаточной диете без так называемого фактора животного белка (первоначальное название оротовой кислоты), производили неполноценное потомство первой и особенно второй генерации. Эти животные плохо

росли, среди них была высокая смертность в период лактации.

Добавление к упомянутой неполноценной диете оротовой кислоты способствовало нормализации роста и выживаемости потомства. По данным Schwietzer, оротовая кислота вызывает заметное ускорение роста молодых крыс, длительный прием оротовой кислоты повышает плодовитость животных.

Влияние на энзиматическую активность. Установлена определенная связь между действием витамина B_{12} и оротовой кислоты. В эксперименте на крысах было показано, что при недостаточности витамина B_{12} значительно снижается рост и падает ферментативная активность печени — трансаметилазная, ксантиноксидазная, глюкозо-6-фосфатазная и цитохром-оксидазная. Вместе с тем увеличивается холин-оксидазная активность вследствие значительного содержания в диете холина, введенного в качестве источника метильных групп. Введение витамина B_{12} нормализует ферментную активность в печени. Замена витамина B_{12} оротовой кислотой также способствует нормализации ферментной активности в печени или приближает к этому.

Было изучено влияние оротовой кислоты на активирование аминокислот в опытах на гомогенатах печени крысы. Оказалось, что оротовая кислота усиливает энзиматическую активность аминокислот. Было также отмечено, что у крыс, находящихся на диете, богатой галактозой, понижена ферментная активность аминокислот. При добавлении к этому рациону оротовой кислоты энзиматическая активность нормализовалась (Wescia, Mainardi). Эти наблюдения подтверждают активное участие оротовой кислоты в энзиматических процессах.

Влияние на патологическое состояние печени. Многие экспериментальные исследования посвящены изучению действия оротовой кислоты на различные заболевания печени, вызванные введением животным токсических веществ или неполноценным питанием или вирусом, поражающим печень.

Rasquariello исследовал влияние оротовой кислоты на некоторые патологические состояния печени, получаемые в эксперименте у животных, посаженных на

стеатогенную диету или подвергнутых воздействию токсических для печени веществ. Полученные результаты оценивались на основании данных о переживаемости животных, гистологических и гистохимических изменений и процентного соотношения некоторых химических составных частей ткани печени.

Выявленное в этом исследовании защитное для печени действие оротовой кислоты связывается с улучшением образования нуклеиновой кислоты и коэнзиматической функции пиримидиновых нуклеотидов в тканях печени.

Интересные данные получил Schwietzer, установивший, что оротовая кислота замедляет развитие экспериментального токсического заболевания печени (напоминающего картину цирроза печени у человека), обусловленного тиазетамидом, а также гелиотропином. Автор утверждает, что при заболеваниях печени нарушаются ферментные системы, вследствие чего становится невозможным построение нуклеиновых кислот через пурины и пиримидиновые основания. Хотя печень сама в значительной степени синтезирует пурины, однако при введении оротовой кислоты она может использовать пурины, введенные экзогенно в большем количестве. На этом основании Schwietzer предложил вводить вместе с оротовой кислотой аденин. При лечении обоими препаратами животных с заболеванием печени, вызванным тиазетамидом, заметно повысилась переживаемость крыс. Автор предложил специальный препарат, названный им «пурином», содержащий в 5 мл 80 мг оротовой кислоты и 70 мг пуринов (аденин, ксантин и гипоксантин).

Gordonoff и Schneeberger изучали влияние оротовой кислоты на течение экспериментального цирроза печени, вызванного циррогенной диетой. Подопытные животные получали дополнительно 0,1% (по отношению к диете) оротовой кислоты. Контрольные животные этого витамина не получали. Было выявлено удлинение жизни животных при добавлении в диету оротовой кислоты. Не было отмечено разницы в весе между подопытными и контрольными животными, в том числе и в весе печени. Тяжелые формы цирроза (с желтухой, асцитом и гидротораксом) не наблюдались в обеих группах животных, возможно из-за непродолжительности

опыта (150 дней). Введение оротовой кислоты в пищу животных замедлило развитие жировой инфильтрации печени. Авторы заключают, что оротовая кислота имеет по-видимому защитное для печени действие.

Изучение влияния оротовой кислоты в эксперименте на животных, получавших циррогенную диету по Gordonoff проведено М. Т. Ушаковой с соавторами. Было установлено, что животные, получавшие оротовую кислоту перорально в различных дозах (0,5, 1, 5, 10 и 15 мг), дали больший привес по сравнению с животными, не получавшими оротовой кислоты (контрольная группа). Однако процент гибели животных опытных групп не отличался от контрольной.

Вместе с тем М. Т. Ушаковой с сотрудниками было показано, что ежедневное введение упомянутых доз оротовой кислоты животным, содержащимся на циррогенной диете на протяжении 50 дней, не предотвращает развития цирроза печени. Однако в тех группах подопытных животных, которые после 28 дней содержания на циррогенной диете переводились на обычную диету с добавлением 10—15 мг оротовой кислоты, наблюдалось через 22 дня полное исчезновение цирротических изменений в печени (по данным гистологических исследований), в то же время в контрольной группе эти изменения через 22 дня не проходили. Таким образом, было показано, что оротовая кислота не влияет на развитие цирротических изменений у животных, содержащихся на циррогенной диете, но вместе с тем она способствует в сравнительно короткий срок полному исчезновению этих изменений после перевода животных на обычную диету.

Влияние на лучевую интоксикацию. Исследовалось влияние оротовой кислоты на течение лучевой интоксикации в эксперименте на двух группах животных. Одна группа до облучения получала перорально калиевую соль оротовой кислоты в течение 10 дней в дозе 100 мг/кг веса животного, другая не получала оротовой кислоты и служила контролем.

В группе, получавшей оротовую кислоту, после интенсивного облучения (2000 г) переживаемость составила в среднем 119 часов (максимальная 196 часов), в контрольной группе в среднем 4 часа 20 минут (максимальная 6 часов).

При хронической лучевой интоксикации (100 г в день) введение калиевой соли оротовой кислоты удлиняло выживаемость животных: в первой группе выживаемость составила в среднем 36 дней, в контрольной — в среднем 20 дней (Fumagola, Pantaleo). Результаты эксперимента показывают, что оротовая кислота может быть использована в качестве действенного защитного вещества против ионизирующей радиации.

Всасывание и обмен

Оротовая кислота всасывается в тонком кишечнике, секретируется клетками печени в желчь и выводится из организма через почки с мочой (Chen, Su).

При помощи гистохимических методов изучено распределение оротовой кислоты в органах животных после введения им этого витамина (Chen, Su). Оротовая кислота была обнаружена в основном в печени, головном мозгу, спинном мозгу, селезенке, костном мозгу и яичках крыс. В клетках оротовая кислота включается в цитоплазму, затем в хроматиновую сеть и в нуклеолы ядер. В нервных клетках этот витамин включен в клетки Ниссля. В моче человека оротовая кислота содержится в количестве 76—110 μ /мл.

Содержание оротовой кислоты в пищевых продуктах

Оротовая кислота содержится в большом количестве в дрожжах, печени (и экстрактах из нее), меньше в овечьем, козьем, коровьем и кобыльем молоке.

Содержание оротовой кислоты в молоке колеблется в зависимости от кормов, получаемых животными; кроме того, в начальном периоде лактации ее содержится больше, чем в дальнейшем.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Оротовая кислота используется в клинике главным образом в виде калиевой соли (или в смеси с некоторыми пуринами).

При вскармливании недоношенных детей. Оротовая кислота была испытана в педиатрической клинике. Было выявлено положительное действие

оротовой кислоты при вскармливании недоношенных детей. Прибавка в весе у детей, находившихся на смешанном питании с добавлением оротовой кислоты, составляла в среднем $28,5 \pm 1,8$ г в день; дети, не получавшие оротовой кислоты, на таком же смешанном питании прибавляли всего $13,9 \pm 1,6$ г в день. Аналогичные данные получены у недоношенных детей, получавших женское молоко с добавлением оротовой кислоты. Прибавка в весе с добавлением оротовой кислоты составляла $39,2 \pm 4,5$ г, без витамина — $19,5 \pm 2,5$ г; то же наблюдалось у детей, получавших молоко в порошке, полуснятое, кислое с добавлением оротовой кислоты ($34 \pm 4,3$ г) и без нее ($17,4 \pm 3,2$ г). Таким образом, добавление к рациону питания недоношенных детей оротовой кислоты способствовало увеличению средних данных прироста веса у детей почти вдвое (Dolcetta, Massimo).

При заболеваниях печени. Наиболее широкие испытания оротовой кислоты проведены при заболеваниях печени. Однако следует подчеркнуть, что вопрос этот все еще находится в стадии изучения.

По наблюдениям Demeulenaere, лечение калиевой солью оротовой кислоты, по-видимому, показано при некоторых формах печеночной патологии. Действие этого витамина является почти всегда положительным при клиническом постгепатитном синдроме.

При остром гепатите в период введения калиевой соли оротовой кислоты наблюдался благоприятный и ускоренный процесс обратного развития заболевания. Хорошие результаты получены также при хроническом гепатите. Во всех случаях положительное действие этого витамина подкреплялось биохимическими исследованиями. При циррозе печени введение калиевой соли оротовой кислоты повышало диурез и улучшало состояние больного; но ни в одном случае результаты биохимических исследований не изменялись.

Regno и сотрудники наблюдали у больных острым и хроническим гепатитом и циррозом печени лечебное действие оротовой кислоты и ее калиевой соли. Была установлена хорошая переносимость лечения, которое в половине случаев приводило к повышению диуреза и почти у всех больных улучшению состояния. Оротовая кислота и ее соль благоприятно влияли у этих больных

на некоторые биохимические показатели крови (билирубинемия, холестеринемия, липопротеинемия, белковые фракции сыворотки, кетонемия, содержание пировиноградной кислоты и др.). Это благоприятное действие более выражено и постоянно при менее тяжелых формах гепатопатий. На основании полученных результатов авторы считают своевременным применение оротовой кислоты и ее калиевой соли для лечения гепатопатий. Вопрос, по нашему мнению, подлежит еще дальнейшему изучению.

По данным Peters лечение пурином, содержащим оротовую кислоту и пурины, вводимым перорально и внутривенно у 92 амбулаторных больных (с заболеваниями печени — циррозы компрессированные и декомпрессированные, острые и хронические гепатиты, постгепатитный синдром, гепатохолангиопатии и др.) только у 3 больных пришлось прекратить из-за плохой переносимости препарата. Во всех остальных случаях препарат больные переносили хорошо. У всех больных улучшался аппетит и самочувствие. У больных с кардиальным циррозом в состоянии декомпенсации, леченных сердечными гликозидами, при добавлении пурина повышался диурез. Даже у декомпенсированных больных с циррозом печени и асцитом результат лечения был лучше, чем от применения диуретических средств. У 52 больных результат лечения был хороший, у 27 — сомнительный и у остальных без изменения. У 43 больных нормализовались функциональные пробы печени. Автор полагает, что его наблюдения совпадают с проведенными ранее исследованиями по изучению влияния пурина на заболевания печени как в амбулаторных, так и в стационарных условиях и что лечение оротовой кислотой и пурином является существенным обогащением терапевтических возможностей при лечении болезней печени.

При мегалобластических анемиях. Оротовая кислота, как показали экспериментальные и клинические исследования, имеет, по-видимому, определенное значение в гематологии.

При введении оротовой кислоты улучшается функция костного мозга и состав крови при некоторых мегалобластических анемиях. Эти наблюдения подкрепляют гипотезу о влиянии оротовой кислоты на эритропоэз.

Следовательно, оротовая кислота может быть включена в число средств, повышающих активность эритропоэтических факторов (Chen).

ЛЕЧЕБНЫЕ ДОЗЫ

Оротовая кислота применяется в дозе 1,5—3 г в сутки в течение 10—250 дней, чаще на протяжении 1—2 месяцев (Pasquariello, Regno).

Синтез оротовой кислоты осуществлен в СССР во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте и Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте.

Витамин С (аскорбиновая кислота)

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В 1928—1932 гг. была установлена химическая природа витамина С и в дальнейшем осуществлен его синтез химическим путем. Противоцинготный или, иначе, антискорбутный витамин С был назван аскорбиновой кислотой (от слова «скорбут»).

Аскорбиновая кислота представляет собой бесцветный мелкий кристаллический порошок кислого вкуса, хорошо растворимый в воде и менее растворимый в спирту, не растворимый в бензине, хлороформе, эфире и жирных кислотах. Точка плавления аскорбиновой кислоты 192° . Химическая формула ее $C_6H_8O_6$. Аскорбиновая кислота изготавливается синтетически из глюкозы. Чистота препарата не менее 99%, влажность не более 0,1%. Кристаллическая аскорбиновая кислота в сухом виде стабильна и может долго сохраняться.

Водные растворы малоустойчивы; аскорбиновая кислота в них легко разрушается, особенно при нейтральной и щелочной реакции; в кислых растворах сохраняется несколько больше. Разрушению аскорбиновой кислоты способствуют повышение температуры и воздействие ионов железа и меди, являющихся катализаторами ее окисления. Окисление происходит под действием кислорода или окислителей (например, марганцовокислый калий, йод и др.), а также солнечных лучей.

При окислении аскорбиновая кислота превращается в дегидроаскорбиновую кислоту; последняя при действии восстановителей может вновь превратиться в аскорбиновую кислоту. Дегидроаскорбиновая кислота обладает физиологическими свойствами витамина С, но она очень нестойка и легко разрушается даже при комнатной температуре, переходя в соединения, необратимые и не имеющие свойства витамина С. Водные рас-

творы аскорбиновой кислоты, приготовленные на бидистилляте, не содержащем растворенного кислорода и ионов железа или меди, более устойчивы и могут переносить стерилизацию в запаянных стеклянных ампулах.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Витамин С является постоянной составной частью тканей и органов человека и многих животных.

Растения и животные (за исключением обезьяны и морской свинки) синтезируют витамин С в своих клетках, регулируя его уровень по своей потребности.

Организм человека не синтезирует витамина С, и его уровень в тканях зависит исключительно от поступления этого витамина с пищей. Поступление должно быть ежедневным, так как витамин С в организме все время расходуется. По мере обеднения тканей витамином С наблюдаются постепенно нарастающие изменения в органах и системах организма, а при полном его израсходовании наступает С-авитаминоз — заболевание, известное под названием скорбута, или цинги.

Организм человека не имеет сколько-нибудь значительных накоплений аскорбиновой кислоты, которые могли бы пополнить потребность в витамине С.

Влияние на обменные процессы. Молодые морские свинки, получающие диету, лишенную витамина С, хотя и поедают полагающийся им корм, но перестают расти, теряют в весе, так как органы и ткани животных, лишенных витамина С, теряют способность к ассимиляции. В то же время диссимиляционные процессы в тканях совершаются в соответствии с потребностями животных. Если таким животным начать давать витамин С, то постепенно возобновляется рост и прибавка в весе и росте, достигая через некоторое время нормы.

При отсутствии витамина С (как и других витаминов) процессы ассимиляции идут медленно, что отражается на общем состоянии организма. Появляется быстрая утомляемость, иногда слабость, вялость, сонливость. Витамин С, поддерживая синтетические реакции на должном уровне, способствует таким образом нормальному течению трудового процесса.

Витамин С участвует в окислительно-восстановительных процессах и, таким образом, играет важную

роль в обмене веществ (А. В. Палладин и др.). Это было показано при изучении влияния его на каталазу и глутатион крови. Введение здоровым людям однократно и длительно аскорбиновой кислоты вызывало увеличение количества каталазы и снижение содержания общего глутатиона в крови (З. Г. Блик-Горбовицкая). Содержание восстановленной фракции глутатиона при этом уменьшалось из-за общего снижения содержания его в крови, а также за счет увеличения содержания окисленной фракции глутатиона.

Аскорбиновая кислота в качестве катализатора легко восстанавливает окисленные формы ферментов, превращаясь при этом в дегидроаскорбиновую кислоту. При воздействии глутатиона дегидроаскорбиновая кислота восстанавливается в аскорбиновую кислоту.

Аскорбиновая кислота активирует некоторые протеолитические ферменты, повышает расщепление аргинина, активирует эстеразу печени и вместе с тем тормозит действие амилазы и протеазы поджелудочной железы.

Имеется взаимосвязь витамина С с белковым обменом. Выше указывалось на возникновение алкаптонурии у морских свинок на диете с низким содержанием аскорбиновой кислоты при нагрузке тирозином или фенилаланином; применение аскорбиновой кислоты ликвидировало алкаптонурию. Предполагают, что аскорбиновая кислота участвует в обмене некоторых ароматических аминокислот. Белки же в свою очередь способствуют фиксации в организме витамина С. При гипопротеинемии витамин С повышенно экскретируется из организма почками.

Повышенное содержание полипептидов в крови при тяжелых заболеваниях печени ликвидируется при введении аскорбиновой кислоты.

Влияние на холестеринемию. Аскорбиновая кислота оказывает регулирующее влияние на содержание холестерина в крови. Длительное и однократное введение аскорбиновой кислоты способствует значительному снижению гиперхолестеринемии у людей (И. А. Мясникова).

При экспериментальном холестериневом атеросклерозе было показано, что под влиянием аскорбиновой кислоты заметно ослабляется накопление холестерина

в кров
ликов
снижен
ния ас
Воп
на лип
В част
ли этот
корбино
является
вого об
железы
однако
ной жел
Я. С. Ва
глощение
проявляе
мен при
новая к
зы, пон
что, воз
вия это
обмен.
Влиян
зы. Изуч
токсическ
Боткина
благопри
этой фун
Экскреци
нокислым
новой к
Было
биновой
печени. В
патитом,
снижение
интенсивн
В про
ложительн
корегулир
При п
поджелуд
15 с. м

в крови и тормозится развитие липоидоза аорты у кроликов (Л. В. Касаткина и соавторы). Отмечено также снижение холестерина у морских свинок после введения аскорбиновой кислоты (А. Я. Цейтина).

Вопрос о механизме влияния аскорбиновой кислоты на липоидный обмен изучался в разных направлениях. В частности, было высказано предположение, не связан ли этот механизм в какой-то степени с действием аскорбиновой кислоты на щитовидную железу. Эта железа является одним из регуляторов липоидно-холестеринового обмена. При повышении функции щитовидной железы снижается содержание холестерина в крови, однако у больных атеросклерозом функция щитовидной железы большей частью понижена. По данным Я. С. Вайнбаума, аскорбиновая кислота повышает поглощение J^{131} щитовидной железой, что особенно четко проявляется у больных атеросклерозом. Основным обмен при этом не изменяется. Таким образом, аскорбиновая кислота повышает функцию щитовидной железы, пониженную у части больных атеросклерозом, что, возможно, является одним из механизмов действия этого витамина на липоидно-холестериновый обмен.

Влияние на функции печени и поджелудочной железы. Изучение влияния аскорбиновой кислоты на антитоксическую функцию печени у больных болезнью Боткина показало, что аскорбиновая кислота и глюкоза благоприятствовали более быстрому восстановлению этой функции печени, чем применение только глюкозы. Экскреция гиппуровой кислоты после нагрузки бензойнокислым натрием повышалась под действием аскорбиновой кислоты.

Было также отмечено положительное влияние аскорбиновой кислоты на белковообразовательную функцию печени. В группе больных с острым эпидемическим гепатитом, получавших длительно аскорбиновую кислоту, снижение уровня полипептидов в крови происходило интенсивнее, чем в контрольной группе (С. М. Рысс).

В проведенных наблюдениях не было отмечено положительного действия аскорбиновой кислоты на гликорегулирующую и пигментную функции печени.

При пониженной внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы введение аскорбиновой кисло-

ты стимулирует внешнесекреторную функцию этой железы, нарастает концентрация ферментов (амилазы, трипсина и липазы) в дуоденальном содержимом.

Влияние на образование коллагена. Витамин С необходим для нормальной функции клеток, образующих коллаген. Переход преколлагена в коллаген, синтез коллагена происходят при участии витамина С.

Коллаген входит в состав основного межклеточного вещества эндотелия сосудов (также костей, соединительной, ретикулярной тканей) и обеспечивает нормальную проницаемость сосудов.

При недостатке витамина С нарушается образование коллагена, как бы «цементирующего» клетки эндотелия, и повышается проницаемость капилляров.

Влияние на функции кроветворения. Состояние С-витаминного обмена в организме тесно связано с функцией кроветворной системы. Аскорбиновая кислота играет определенную роль в активировании и регуляции эритропоэза. Для образования эритроцитов необходимы железо, медь, ряд витаминов, в том числе и витамин С.

Недостаток витамина С в организме тормозит эритропоэз, что может вызвать развитие гипохромной анемии. Предполагают, что аскорбиновая кислота косвенно влияет на эритропоэз, способствуя усвоению железа.

Витамин С, по-видимому, улучшает нарушенную протромбинообразовательную функцию печени (особенно при поражении печени и снижении этой функции), в результате чего повышается содержание протромбина в крови и нормализуются процессы свертывания крови (А. Ф. Андреев). Вместе с тем М. В. Игнатьев не обнаружил изменений в протромбиновом показателе при длительном введении аскорбиновой кислоты больным с атеросклерозом коронарных сосудов. Вопрос подлежит дальнейшему изучению (см. стр. 250).

Влияние на иммунологические реакции. Аскорбиновая кислота играет положительную роль в развитии иммунных реакций организма. Она способствует выработке организмом антител, повышает бактерицидные показатели крови и фагоцитарную активность лейкоцитов.

Р. М. Мамиш установила на морских свинках, что С-гиповитаминоз резко снижает образование антитокси-

нов при
нейшем
в возраст
первично
500 мг
дополнит
у детей,
аскорбин
чем у де
У витам
лась отр
в контро
ность. Т
мина С
ное влия
ляемость
Анало
подверга
(А. Э. Я
интенсив
ма при в
ком бурн
цинации.
витамина
жет имет
кислота,
ботке ан
иммуноби
Изуча
витамина
реактивно
тоз) в ус
лучавшей
в плазме
те 0,32 мг
ежедневно
вой кисло
0,89 мг%,
мента и ф
времени вы
рольной.
тельное
ляется не

нов при прививках дифтерийного анатоксина. В дальнейшем автор продолжал наблюдения над детьми в возрасте от 5 месяцев до 1 года 3 месяцев. В период первичной иммунизации 70 детей получали ежедневно 500 мг аскорбиновой кислоты, а 50 детей не получали дополнительно витамина С. Титр анитоксина в крови у детей, получавших в период первичной иммунизации аскорбиновую кислоту, оказался значительно выше, чем у детей, не получавших дополнительно витамина С. У витаминизированных детей после прививок отмечалась отрицательная реакция Шика, в то же время в контрольной группе наблюдалась высокая рефрактерность. Таким образом, дополнительное введение витамина С в период иммунизации оказывает положительное влияние на состояние детей и повышает сопротивляемость организма.

Аналогичное наблюдение проведено над детьми, подвергавшимся вакцинации против полиомиелита (А. Э. Яннус и С. Ю. Коллас). Витамин С повышает интенсивность иммунобиологических реакций организма при внутрикожной вакцинации и корректирует слишком бурное течение реакции при внутримышечной вакцинации. Авторы приходят к выводу, что применение витамина С при вакцинации против полиомиелита может иметь большое значение, так как аскорбиновая кислота, хотя и не принимает прямого участия в выработке антител, способствует благоприятному течению иммунобиологических реакций организма.

Изучалась также взаимосвязь между содержанием витамина С в крови и состоянием иммунобиологической реактивности организма (титр комплемента и фагоцитоз) в условиях Севера. В контрольной группе, не получавшей дополнительно витамина С, содержание его в плазме крови составляло в октябре 0,46 мг%, в марте 0,32 мг% и в мае 0,26 мг%; в группе лиц, получавших ежедневно дополнительно к пище по 100 мг аскорбиновой кислоты, уровень витамина С в крови составлял 0,89 мг%, 0,68 мг% и 0,45 мг%. Уровень титра комплемента и фагоцитарная активность лейкоцитов были все время выше в группе, получавшей витамин, чем в контрольной. Полученные данные указывают, что дополнительное введение 100 мг аскорбиновой кислоты является недостаточным для поддержания нормального

его уровня в крови, а также иммунобиологической реактивности на должной высоте в условиях Севера в весенний период года (Н. А. Давыдова).

Влияние на некоторые инфекции. Важное значение имеет витамин С в профилактике инфекционных заболеваний. В эксперименте на морских свинках было выявлено, что при ряде инфекционных заболеваний (экспериментальный туберкулез, дифтерия и др.) содержание аскорбиновой кислоты в органах снижается, что говорит о повышенном расходе этого витамина при возникшей интоксикации. Между тем у животных, способных синтезировать витамин С (например, у крыс), при различных интоксикациях наблюдается усиленный синтез аскорбиновой кислоты и повышение ее содержания в органах. Сопоставление этих двух фактов позволяет высказать предположение, что аскорбиновая кислота, по-видимому, используется организмом животного для борьбы с возникшей интоксикацией; в одном случае (у морских свинок) это приводит к усиленному ее расходу и снижению содержания в органах (при отсутствии способности животного к синтезу аскорбиновой кислоты), в другом случае (у крыс) к усиленному синтезу аскорбиновой кислоты. Это предположение подтверждается в эксперименте. Введение морским свинкам, зараженным туберкулезом, значительных доз аскорбиновой кислоты снижает тяжесть туберкулезной интоксикации, уменьшает количество туберкулезных очагов, удлиняет продолжительность жизни по сравнению с животными, не получающими витамина С.

Все изложенное выше дает основание причислить аскорбиновую кислоту к существенным факторам профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Влияние на интоксикации, вызываемые химическими ядами. Подобно тому как при инфекциях увеличивается расход аскорбиновой кислоты, содержащейся в тканях, и, следовательно, требуется усиленная доставка этого витамина организму, интоксикация, вызываемая различными посторонними веществами, попадающими в организм (промышленные яды, свинец, мышьяк, бензол и др.), лекарственными веществами, антибиотиками и т. п., также повышает потребность в витамине С. По-видимому, он принимает участие в создании в организме каких-то защитных условий, способствующих нор-

мальной фу
ях. Таким
некоторым
Влияние

введение
вергнутым
фором, з
жизни обл
копении, о
При морф
ных крыс
рофии тка
группы жи
новую кис
пневмонии,
ление и во
зенке. Вок
селезенке,
продуктивн
наличии д
наблюдали
вало в кон
ники). Вме
вой кисл
перед обл
неблагопри
кации.

Авторы
аскорбинов
ложной те
рами полу
аскорбинов
чения (уве
нормализов
и сахарны
в течение
зом, введе
мендуется
вичной реа
разгара б
ния в этом
корбиновой
стр. 237—2

мальной функции различных органов при интоксикациях. Таким образом, аскорбиновая кислота обладает некоторым детоксицирующим свойством.

Влияние на лучевую интоксикацию. В эксперименте введение аскорбиновой кислоты белым крысам, подвергнутым внутреннему облучению радиоактивным фосфором, значительно увеличивает продолжительность жизни облученных животных, уменьшает степень лейкопении, облегчает клиническое течение заболевания. При морфологическом исследовании органов подопытных крыс явления геморрагического диатеза и дистрофии тканей выражены слабее, чем у контрольной группы животных. У животных, получавших аскорбиновую кислоту, не наблюдалось развития застойной пневмонии, происходило довольно быстрое восстановление и возобновление лимфоидных элементов в селезенке. Вокруг небольших участков некроза в печени, селезенке, коже живота (на месте укола) наблюдалась продуктивная клеточная реакция; следовательно, при наличии деструктивных изменений довольно быстро наблюдались регенеративные процессы, что отсутствовало в контрольной группе (В. М. Побегайло и сотрудники). Вместе с тем отмечено, что введение аскорбиновой кислоты подопытным животным — кроликам — перед облучением и сразу после облучения оказывает неблагоприятное влияние на течение лучевой интоксикации.

Авторы предлагают поэтому запретить применение аскорбиновой кислоты для профилактики и неотложной терапии острой лучевой интоксикации. Авторами получен положительный эффект при введении аскорбиновой кислоты через 1, 2 и 3 суток после облучения (увеличивалось содержание гликогена в печени, нормализовались содержание молочной кислоты в крови и сахарные «кривые», не отмечалось гибели животных в течение 2 недель после облучения). Таким образом, введение аскорбиновой кислоты авторами рекомендуется только после исчезновения симптомов первичной реакции, т. е. в «скрытом» периоде и в периоде разгара болезни. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. О нарушениях в обмене аскорбиновой кислоты при лучевой интоксикации см. стр. 237—238.

Влияние на шоковые состояния. Введение витамина С оказало положительное влияние и при некоторых шоковых состояниях. Предварительное введение витамина С снижает смертность животных при травматическом шоке, предохраняет от летального исхода животных при анафилактическом шоке. У животных, находящихся на рационе с недостаточным содержанием витамина С, чаще развивается шоковое состояние, чем у получающих достаточное количество этого витамина.

Влияние на ожоговую болезнь. Аскорбиновая кислота оказывает положительное терапевтическое действие на течение ожоговой болезни в эксперименте (Г. Л. Таранович). Введение морским свинкам, подвергшимся ожоговой травме, аскорбиновой кислоты в дозах, превосходящих физиологическую суточную потребность, ускоряет процессы регенерации поврежденных ожогом тканей; заживление обожженной поверхности протекает, как правило, без нагноения. Общее состояние животных было лучше, чем контрольных, не получавших витамин С (меньше потеря в весе после ожога, быстрее происходило восстановление веса, зуд в области ожога был выражен слабее и т. д.). Следовательно, дополнительное введение морским свинкам витамина С улучшает клиническое течение ожоговой болезни и сокращает сроки заживления раны.

Таким образом, витамин С оказывает разностороннее влияние на процессы обмена веществ у здорового человека и при различных патологических состояниях благоприятствует нормальному течению обмена веществ и нормальному функционированию различных органов и систем организма. О влиянии витамина С на эндокринную систему см. главу «Витамины и гормоны».

Всасывание и обмен

Витамин С всасывается в тонких кишках, преимущественно в двенадцатиперстной, тощей и частично в подвздошной; некоторая часть аскорбиновой кислоты может разрушаться и таким образом теряться для организма. Различные патологические изменения в желудочно-кишечном тракте (дискинезия, ахилия, энтериты) нарушают всасывательную способность кишечника и, следовательно, понижают абсорбцию аскорбиновой кислоты.

Микрофлора
Salmonella и
в тонкий ки
гидрии), так
щий с пищей
более эффект
ентерально.

Всосавши
носится кров
этим витами
ные клетки
сосудов (ма
является, по
нарастание с
ленно и дли

Часть пос
ляется с моче
поту, желудо
сти. С калом
ляется незна
делах 5 мг
стояниях, ос
количество м

Обмен ви
висимости от
или парентер
синтезирующ

В наблю
и Г. М. Рат
свинкам аско
интраперитон

ее почками.
с рационом
вызывает по

в крови и пе
чей не проис
доз аскорбин

но в желудо
чей. При да
вотным, обла

тамин С, пр
е мочой, но
сигна этого

Микрофлора толстых кишок (*Escherichia coli*, *Salmonella* и др.), особенно патогенная, проникая в тонкий кишечник и желудок (например, при ахлоргидрии), также может частично разрушить поступающий с пищей витамин С. В таких случаях значительно более эффективным является введение витамина С парентерально.

Всосавшийся в тонком кишечнике витамин С разносится кровью в различные ткани. Наиболее богаты этим витамином кора надпочечников, интерстициальные клетки яичек, желтое тело и особенно стенки сосудов (маленьких больше, чем больших). Печень является, по-видимому, центром резервов витамина С; нарастание содержания его в печени происходит медленно и длительно.

Часть поступившего в организм витамина С выделяется с мочой. Витамин С обнаружен также в слюне, поту, желудочном соке, желчи, спинномозговой жидкости. С калом при нормальном рационе питания выделяется незначительное количество витамина С, в пределах 5 мг в сутки; однако при патологических состояниях, особенно желудочно-кишечного тракта, это количество может возрасти.

Обмен витамина С может протекать различно, в зависимости от способа введения витамина (перорально или парентерально), а в эксперименте от животного, синтезирующего или не синтезирующего витамин С.

В наблюдениях, проведенных Б. И. Кадыковым и Г. М. Ратнер, было показано, что введение морским свинкам аскорбиновой кислоты подкожно, внутривенно, интраперитонеально приводит к быстрому выведению ее почками. Введение аскорбиновой кислоты вместе с рационом питания или непосредственно в желудок вызывает повышение концентрации этого витамина в крови и печени, однако быстрого его выведения с мочой не происходит. Только введение чрезмерно больших доз аскорбиновой кислоты с пищей или непосредственно в желудок приводит к быстрой ее экскреции с мочой. При даче аскорбиновой кислоты перорально животным, обладающим способностью синтезировать витамин С, происходит не только быстрое его выделение с мочой, но одновременно, по-видимому, уменьшается синтез этого витамина в органах.

Методы изучения обмена аскорбиновой кислоты

Для изучения состояния обмена витамина С в организме и степени его обогащения этим витамином предложено много методов, которые сводятся главным образом к определению содержания аскорбиновой кислоты в крови, тканях и в моче при различных условиях. Однако все эти методы дают лишь относительное представление о состоянии С-витаминного обмена в организме, так как на содержание этого витамина в крови и в моче оказывает влияние ряд условий; содержание витамина С в пище, состояние желудочно-кишечного тракта, выполняемая работа, состояние нервной системы и реактивности почек, возраст, климатические условия (температура, влажность) и другие факторы.

Содержание аскорбиновой кислоты в крови колеблется на протяжении суток. Уровень аскорбиновой кислоты в плазме крови, по данным разных авторов, при достаточном поступлении витамина С с пищей в норме составляет от 0,8 до 1,2 мг%. Приведенные показатели являются относительными, так как и при более низком содержании аскорбиновой кислоты в крови зачастую не обнаруживается каких-либо клинических проявлений С-гиповитаминоза.

В самой крови (плазма, форменные элементы) витамин С распределяется неравномерно. Наименьшая концентрация аскорбиновой кислоты наблюдается в плазме крови, в эритроцитах ее содержится в $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ раза больше, чем в плазме, а в лейкоцитах в 20—40 раз больше, чем в плазме, в среднем 25 мг%.

Имеется определенная зависимость между уровнем аскорбиновой кислоты в плазме и содержанием ее в лейкоцитах (С. Г. Гребеньков и др.). При снижении содержания аскорбиновой кислоты в плазме до 0,2—0,3 мг% не было отмечено изменений в количественном содержании этого витамина в лейкоцитах. Только после падения уровня аскорбиновой кислоты в плазме ниже 0,2 мг% наблюдалось быстрое понижение ее содержания в лейкоцитах. Аналогичная закономерность была установлена в эксперименте на морских свинках. При снижении у людей содержания аскорбиновой кислоты в лейкоцитах появляются первые признаки С-витаминной недостаточности (кровооточивость десен, снижение

резистентности капилляров и др.). Таким образом, низкое содержание витамина С в лейкоцитах свидетельствует о значительном развитии С-витаминной недостаточности, а нарушение в содержании этого витамина в плазме является ранним симптомом развивающейся С-витаминной недостаточности. Аналогичные данные получены В. И. Горбуновой и др.

В спинномозговой жидкости уровень витамина С обычно в 2—2,5 раза выше, чем в плазме крови (колеблется в зависимости от возраста от 1,5 до 3 мг%).

С мочой у здорового человека выделяется за сутки в среднем 20 мг аскорбиновой кислоты (при содержании ее в пище в пределах физиологической нормы). Однако закономерность такого среднего уровня аскорбинурии может быть принята только весьма относительно.

Для характеристики обеспеченности организма аскорбиновой кислотой определяют ее содержание либо в суточной моче, либо в нескольких порциях мочи через строго установленные промежутки времени после пероральной или парентеральной нагрузки витамином С или в утренней порции мочи натощак. Данные экскреции витамина С с мочой сопоставляются с содержанием его в плазме.

Для установления реакции организма на введение большой дозы аскорбиновой кислоты используют прием, называемый нагрузкой. Быстрота повышения содержания аскорбиновой кислоты в моче через 2, 4 и 6 часов после нагрузки может служить показателем обеспеченности организма витамином С: при плохой обеспеченности повышение экскреции будет незначительным, при хорошей обеспеченности наблюдается быстрое увеличение экскретируемой аскорбиновой кислоты.

Исследуют также содержание аскорбиновой кислоты в суточной моче. Этот метод является более сложным, так как необходимо консервировать каждую порцию мочи во избежание разрушения аскорбиновой кислоты в период ее сбора.

При этом методе сначала устанавливают на определенной диете количество выделяемой с мочой аскорбиновой кислоты за сутки. После этого исследуемому лицу вводят натощак перорально большую дозу аскорбиновой кислоты (например, 300 мг) в течение нескольких дней и ежедневно исследуют суточную мочу на содер-

жание аскорбиновой кислоты. Выделение с суточной мочой более половины нагрузочной дозы считается показателем достаточного обогащения организма витамином С. Чем длительнее был промежуток времени для получения более 50% экскреции с мочой аскорбиновой кислоты, тем, как полагают, больше была недостаточность организма в этом витамине.

Несмотря на известную условность получаемых показателей, этот метод нашел применение в клинике.

За последнее время применяется также метод исследования экскреции мочи, предложенный Н. С. Железняковой. Метод заключается в следующем: испытуемого после утреннего мочеиспускания до завтрака укладывают на 1 час в постель, где он находится в полном покое, не получая ни еды, ни питья. Через час у него собирают мочу и определяют содержание в ней аскорбиновой кислоты. Количество аскорбиновой кислоты в этой порции мочи, исчисляемое в миллиграммах на час, находится в определенном соответствии с количеством витамина С, полученным испытуемым с пищей. Метод дает возможность судить в известной степени по уровню экскреции аскорбиновой кислоты о содержании этого витамина в суточном рационе питания. Кроме того, количество аскорбиновой кислоты, выделяемой натошак, находится также в соответствии с содержанием аскорбиновой кислоты в плазме крови. Например, при выделении аскорбиновой кислоты 0,5 мг/час содержание ее в плазме крови составляет 0,6 мг%, при выделении 0,6 или 0,7 мг/час содержание в плазме крови составляет соответственно 0,7 и 0,8 мг%. Следовательно, этот метод позволяет получить представление о содержании витамина С в плазме крови без более трудоемкого исследования крови.

Методика определения экскреции аскорбиновой кислоты с мочой, предложенная Н. С. Железняковой, имеет известное преимущество по сравнению с другими, поскольку на уровень экскреции не действуют непосредственно акт пищеварения, всасывания, работа и другие факторы внешней среды. Положительной стороной метода является также его простота. Указанное выше соотношение между поступлением аскорбиновой кислоты с пищей и выделением ее с утренней мочой натошак, а также содержанием аскорбиновой кислоты в плазме

крови устанавлива
получают с пище
мина С.

В наблюдени
было показано,
с утренней мочой
о величине посту
низм. У здоровы
корбиновой кисл
мочой натошак
При ежедневно
кислотой наблю
ции с утренней
биновой кислот
вень выделения
витаминизации,
ний до конца на
100 мг в сутки
0,6 мг/час в одн
к 43-му дню ви
в сутки, наблю
аскорбиновой к
дня витаминиза

Отсутствие
аскорбиновой к
С-витаминизаци
аскорбиновой к
всегда позволя
в организм. Ак
тивность може
нявшейся в дан

При изучен
же методом в
том, хроничес
и др. (С. М. К
выявлено уста
ствия между с
ви и выделени
больных при
ты с мочой с
можно было с
нии содержан
нормальным

крови устанавливается только в тех случаях, когда люди получают с пищей длительно определенную дозу витамина С.

В наблюдении, проведенном В. М. Селивановой, было показано, что выделение аскорбиновой кислоты с утренней мочой натошак не всегда позволяет судить о величине поступления аскорбиновой кислоты в организм. У здоровых мужчин при низком содержании аскорбиновой кислоты в пище выделялось с утренней мочой натошак менее 0,2 мг/час аскорбиновой кислоты. При ежедневной витаминизации пищи аскорбиновой кислотой наблюдались следующие величины ее экскреции с утренней мочой натошак: при дозе 50 мг аскорбиновой кислоты в одной группе подопытных лиц уровень выделения повысился до 0,4 мг/час к 20-му дню витаминизации, а в другой группе остался без изменений до конца наблюдения, длившегося 39 дней; при дозе 100 мг в сутки уровень выделения повысился до 0,5—0,6 мг/час в одной группе к 27-му дню, а в другой — к 43-му дню витаминизации. У лиц, получавших 300 мг в сутки, наблюдалось установление уровня экскреции аскорбиновой кислоты 1,1—1,6 мг/час, начиная с 13-го дня витаминизации.

Отсутствие в одной группе увеличения выделения аскорбиновой кислоты с утренней мочой при длительной С-витаминизации (39 дней) показывает, что выделение аскорбиновой кислоты с утренней мочой натошак не всегда позволяет судить о величине ее поступления в организм. Автор предполагает, что подобная ареактивность может указывать на недостаточность применявшейся в данных условиях дозы.

При изучении обмена аскорбиновой кислоты этим же методом в клинике у больных хроническим нефритом, хроническим холециститом, хроническим колитом и др. (С. М. Бремер с сотрудниками и др.) не было выявлено установленного Н. С. Железняковой соответствия между содержанием аскорбиновой кислоты в крови и выделением ее с утренней мочой. Так, у некоторых больных при большом выделении аскорбиновой кислоты с мочой содержание ее в крови было ниже, чем можно было ожидать, и, наоборот, при низком выделении содержание аскорбиновой кислоты в крови было нормальным. Было также установлено, что отсутствие

соотношения между полученными показателями у больных хроническим нефритом не связано с поражением почек. Это явление наблюдалось у больных как с нарушенной, так и с сохраненной функцией почек.

У больных хроническим холециститом выделение аскорбиновой кислоты с мочой было понижено, оно еще более снизилось после лечения тетрациклином и осталось пониженным после лечения пенициллином в сочетании со стрептомицином. Вместе с тем содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке крови было нормальным как до, так и после применения антибиотиков. Не было выявлено соответствия, установленного Н. С. Железняковой у здоровых людей между содержанием аскорбиновой кислоты в крови и выделением ее с мочой и у больных хроническим колитом до и после лечения антибиотиками.

Таким образом, метод Н. С. Железняковой непригоден для определения косвенным путем уровня аскорбиновой кислоты в крови и содержания ее в пище при изучавшейся патологии. Он может быть использован в клинике (учитывая его простоту) для наблюдений за динамикой изменений миллиграмм-часового выделения аскорбиновой кислоты с мочой.

Ценным показателем обмена витамина С является уровень его содержания в женском молоке у кормящих женщин. При достаточной степени обогащения организма витамином С последний содержится в молоке в количестве не менее 5—6 мг%. Более низкие показатели уровня витамина С в женском молоке говорят о недостаточном содержании его в пище. Назначение в этом случае аскорбиновой кислоты в количестве 300 мг в течение 10—15 дней обычно приводит к постепенному повышению его содержания в молоке до 6—7 мг%. При достижении этого уровня уменьшение количества аскорбиновой кислоты до 120 мг (обычная доза для кормящих женщин) не вызывает понижения содержания витамина в молоке.

Количество аскорбиновой кислоты в женском молоке колеблется на протяжении суток. Меньше всего ее содержится в первой утренней порции молока и в последней вечерней. Значительные колебания отмечены в зависимости от сезона: низкие показатели содержания аскорбиновой кислоты в женском молоке чаще

встречаются
кие — в осен
свежих овощ
менер, М. С.

Изменение о
при патологии

Изменени
различных
желудочно-ки
стемы, тубер
вмешательств

Ряд автор
витамина С
и двенадцати
М. Я. Билюк
ных содержа
и даже повы
желудка, пи
матки содерж
было пониже

Геморраги
ствуют луче
нарушением
ляров. Для
большую ро
кроликах, мо
подвергнуты
карпова выя
корбиновой
а также в от

Серьезны
витамина С
на) у кролик
причем степ
(также РР и
была наибол
Параллельно
дались тяже
вой болезн
М. Ф. Ме
лучевом пор

встречаются в зимние и весенние месяцы, более высокие — в осенние месяцы (август—октябрь), когда много свежих овощей и фруктов (В. А. Богданова, С. М. Бременер, М. С. Плавник, Е. М. Цаллагова и др.).

Изменение обмена аскорбиновой кислоты при патологических состояниях

Изменение обмена витамина С наблюдается при различных патологических состояниях (заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, туберкулез, после травмы или хирургического вмешательства, лучевой интоксикации и др.).

Ряд авторов отмечает выраженную недостаточность витамина С у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (Ш. Э. Каменецкий, М. Я. Билук и др.). При хроническом нефрите у больных содержание витамина С в крови было нормальным и даже повышенным (Р. И. Гордон). У больных раком желудка, пищевода, молочной железы, легкого и шейки матки содержание витамина С в плазме крови и в моче было понижено (С. Б. Таги-Заде).

Геморрагические явления сравнительно часто сопутствуют лучевой болезни, что может быть обусловлено нарушением проницаемости или резистентности капилляров. Для сохранения устойчивости стенок сосудов большую роль играет витамин С. В эксперименте на кроликах, морских свинках и обезьянах макаках резус, подвергнутых рентгеновскому облучению, Л. И. Поликарпова выявила существенные нарушения обмена аскорбиновой кислоты при острой лучевой интоксикации, а также в отдаленные сроки после облучения.

Серьезные изменения обнаружены в содержании витамина С в крови (а также витаминов РР и каротина) у кроликов под влиянием рентгеновского облучения, причем степень снижения содержания витамина С (также РР и каротина) в крови в большинстве случаев была наиболее выражена при больших дозах облучения. Параллельно с изменением в обмене витаминов наблюдались тяжелые клинические проявления острой лучевой болезни (Ф. Г. Мухтарова).

М. Ф. Мережинский показал, что у белых крыс при лучевом поражении изменение обмена аскорбиновой

кислоты было выражено слабее, чем у животных, подвергнутых механической травме. У некоторых облученных животных эти нарушения отсутствуют. Травматические повреждения обычно вызывают у животных, способных к синтезу, увеличение биосинтеза аскорбиновой кислоты либо увеличение использования витамина С. Поэтому процессы регенерации всегда сочетаются с повышением концентрации аскорбиновой кислоты в тканях травмированных животных. Наибольшая реактивность в отношении повышения концентрации аскорбиновой кислоты в органах и тканях наблюдается у молодых животных (до 6 месяцев) и наименьшая — у крыс в возрасте около 2 лет.

В ответ на γ -облучение у белых крыс в большей мере исчезают различия в изменении уровня аскорбиновой кислоты в тканях в зависимости от возраста животного, а также наблюдается слабая реакция в концентрации аскорбиновой кислоты в различных органах и тканях (мышцы, печень, слизистая оболочка желудка, тонкого и толстого кишечника); несколько более активная реакция наблюдалась в почках и надпочечниках. Автор полагает, что полученные данные свидетельствуют о вялом развитии основной биологической реакции в механизме адаптации к поражению γ -облучением.

Таким образом, реакция организма на ионизирующее облучение в отношении синтеза и расхода аскорбиновой кислоты может быть различной в зависимости от вида животного, его возраста, интенсивности облучения и других причин.

Различные факторы окружающей среды (состав пищи, охлаждение, физическая нагрузка, атмосферное давление и др.) могут оказывать влияние на обмен витамина С.

Влияние охлаждения и содержания в пище насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Охлаждение влечет за собой снижение содержания аскорбиновой кислоты в тканях животных, синтезирующих витамин С (у белых крыс).

Изменение обмена витамина С может быть связано с содержанием в пище насыщенных или ненасыщенных жирных кислот. Так, например, обильное снабжение насыщенными жирами вызывает у белых крыс умень-

шение концентрации аскорбиновой кислоты в легких и печени. Особенно выражено это снижение при жировой инфильтрации печени на почве интоксикации организма. У белых крыс, получающих до охлаждения насыщенные жирные кислоты, уменьшение аскорбиновой кислоты в тканях выражено более значительно после охлаждения, чем у получающих ненасыщенные жирные кислоты (М. Ф. Мережинский и С. М. Никитина).

Влияние повышенной физической нагрузки. В. М. Селиванова изучала влияние повышенной физической нагрузки на уровень выделения аскорбиновой кислоты с утренней мочой натошак у строительных рабочих (в основном каменщиков), имеющих энергетические затраты около 3800 кал. в сутки. У этих рабочих наблюдалась низкая экскреция (0,2 мг/час) аскорбиновой кислоты; дополнительная дача аскорбиновой кислоты по 50 мг ежедневно в течение 32 дней повысила выделение до 0,3 мг/час; увеличение дозы аскорбиновой кислоты до 100 мг повысило выделение до 0,5 мг/час. Таким образом, и эта доза оказалась недостаточной для нормализации уровня миллиграмм-часового выделения аскорбиновой кислоты, что свидетельствует о повышенной потребности лиц с большой физической нагрузкой в витамине С.

Влияние изменений атмосферного давления. Значение витамина С для адаптации организма к изменениям атмосферного давления было показано в наблюдениях Н. А. Гаджиева, исследовавшего содержание этого витамина в плазме крови у группы альпинистов в период акклиматизации в лагере непосредственно перед восхождением, на высоте 3800—4600 м над уровнем моря и после возвращения в лагерь через 2—3 дня. Одна группа альпинистов предварительно получала витамин С, другая — не получала. У всех альпинистов во время восхождения, на высоте и непосредственно после восхождения наблюдалось уменьшение содержания витамина С в крови и экскреции его с мочой. Уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в крови было менее выражено у альпинистов, получавших витамин С; после восхождения эти показатели приближались к исходным данным. Вместе с тем в группе альпинистов, не получавших дополнительно витамина С, во время восхождения часто наблюдалось крово-

течение из носа и десен и удлинение продолжительности менструаций. В первой группе такие кровотечения наблюдались значительно реже. Автор приходит к выводу, что все альпинисты перед восхождением, во время восхождения и в течение 2—3 дней после восхождения должны получать ежедневно 500 мг витамина С.

Потребность и содержание витамина С в пищевых продуктах

Потребность в витамине С зависит от ряда причин: возраста, выполняемой работы, состояния беременности или лактации, от климатических условий.

Взрослому человеку при средней затрате труда рекомендуется 70 мг витамина С в сутки, при тяжелом труде — 100 мг и при очень тяжелом труде — 120 мг в сутки. Для детей в возрасте до 6 лет суточная потребность составляет 40—50 мг, 6—12 лет — 60 мг, 12—15 лет — 70 мг, потребность юношей и девушек от 15 до 22 лет — 70 мг. Беременным рекомендуется суточная доза 100 мг, кормящим женщинам — 120 мг. В условиях жаркого климата и на Крайнем Севере потребность в витамине С повышается на 30—50%.

Потребность в витамине С у лиц пожилого возраста также несколько повышена.

Витамин С содержится в овощах, фруктах, ягодах, зелени, которые и являются важнейшими источниками этого витамина в питании человека. Содержание витамина С в пищевых продуктах приведено в табл. 15.

ТОКСИЧНОСТЬ

Аскорбиновая кислота нетоксична как при пероральном, так и при парентеральном введении.

Однако введение очень больших доз витамина С однократное, в особенности длительное, вызывает определенные сдвиги в обменных процессах и функциях различных органов и систем организма. Эти изменения изучены главным образом экспериментально. При однократном введении аскорбиновой кислоты (и витамина В₁₂) происходит значительное изменение активности тканевых дегидраз. Эти изменения имеют неодинаковую направленность и длительность в тканях разных органов (Р. В. Чаговец). Нагрузка витаминами вызы-

Сод
Пр
Абрикос
Апельсин
Брусника
Виноград
Вишня
Земляника
Клубника
Голубика
Гранат (и
Груша
Грейпфрут
Ежевика
Калина
Кизил
Клюква
Клюква
Крыжовник
Лимоны
Малина
Мандарин
Мандарин
Облепиха
Орех гре
Персики
Рябина (и
Слива
Смородина
»
»
Черника
Шиповник
(цветы)
Шиповник
Шенные
Яблоки (и
Яблоки р
Арбуз
Баклажан
Брюква
Горошек
16 С.

Таблица 15

Содержание витамина С в пищевых продуктах

Наименование продукта	Содержание витамина С ■ мг на 100 г продукта
Продукты, фрукты и ягоды	
Абрикосы	7
Апельсины	40
Брусника	15
Виноград	3
Вишня	15
Земляника лесная	30
Клубника	60
Голубика	20
Гранат (целый плод)	5
Груша	4
Грейпфрут	40
Ежевика	5
Калина	70
Кизил	50
Клюква свежая	10
Клюква лежалая ■ подснежная	0
Крыжовник	50
Лимоны	40
Малина	30
Мандарины	30
Мандариновая корка	100
Облепиха мороженая (торговый продукт)	120
Орех грецкий зеленый	1 200
Персики	10
Рябина (торговый продукт)	50
Слива	5
Смородина белая	5
» красная	30
» черная	300
Черника	5
Шиповник сушеный (целые плоды красного цвета)	1 500
Шиповник сушеный (целые плоды темно-окра- шенные)	100
Яблоки (антоновка и титовка)	30
Яблоки разные	7
Свежие овощи	
Арбуз	7
Баклажаны	15
Брюква	30
Горошек зеленый	25

Продолжение

Наименование продукта	Содержание витамина С в мг на 100 г продукта
Дыня	20
Кабачок	15
Капуста белокочанная	30
» краснокочанная	50
Петрушка (лист)	150
Перец красный (сладкий и горький)	250
Редис	20
Репа	20
Редька	25
Салат (темно-зеленый)	30
» (светло-зеленый)	10
Капуста зеленая	30
» цветная	70
» кольраби	40
Картофель	10
Лук зеленый (перо)	60
» репчатый	20
» (порей)	10
Морковь красная	5
Огурцы	5
Свекла красная	10
Томаты красные	40
Тыква	8
Укроп	150
Хрен (корень)	200
Чеснок	Следы
Шпинат	50
Квашенные овощи	
Капуста белокочанная, квашеная, рыночная, лежалая	Следы
Капуста белокочанная квашеная, в дощниках и в заполненных доверху бочках	20
Огурцы соленые	0
Помидоры соленые, зеленые	0
Черемша соленая	20
Стерилизованные и пастеризованные плодовоовощные консервы	
Абрикосы (компот в жестянках)	5
Баклажанная икра в жестянках	5
Горошек зеленый в жестянках	10
Кабачковая икра в жестянках	8
Перец фаршированный в жестянках	15

Продолжение

Наименование продукта	Содержание витамина С в мг на 100 г продукта
Томат-паста в жестянках	50
» » развесная	30
Томат-кетчуп в бутылках	10
Томат-пюре развесной	10
Томат-сок в бутылках	10
Шпинат-пюре в жестянках	20
Яблочное повидло	3
Яблочный соус	1,5
Молочные продукты	
Кумыс	20
Молоко козье	3
Молоко кобылье	25
» коровье	1
» женское	5—6

вает обогащение тканей соответствующими коферментами. Следовательно, указывает автор, однократное массивное введение водорастворимых витаминов может вызвать существенные изменения в состоянии окислительных систем различных органов, что должно учитываться в клинической практике.

Однократное и длительное применение массивных доз (100—200 мг/кг веса) аскорбиновой кислоты у морских свинок вызывает изменения в морфологической картине крови (В. П. Трофимович). При введении животным однократно указанной выше дозы аскорбиновой кислоты отмечалось незначительное понижение числа эритроцитов (на 5—24%) и резкое увеличение лейкоцитов (до 59%). Одновременно относительно уменьшалось число лимфоцитов (на 14—52%) и повышалось число нейтрофилов (на 33—72%). Эти изменения были нестойкими и через 12—24 часа состав крови возвращался к норме. При длительном применении аскорбиновой кислоты (в течение 4—5 месяцев, у части животных в течение 9—12 месяцев) колебания в содержании эритроцитов в крови и гемоглобина были незначительны. Однако содержание лейкоцитов в крови значительно возрастает и достигает 200% по отношению к исход-

ному, одновременно отмечается повышение числа нейтрофилов и понижение лимфоцитов. Изучение электрокардиограмм у подопытных животных показало, что однократное введение аскорбиновой кислоты из расчета 100—200 мг/кг веса приводит к тахикардии и появлению инвертированных и островершинных зубцов Т. Длительное введение этой же дозы аскорбиновой кислоты в большинстве случаев на протяжении всего опыта стойко закрепляло изменения электрокардиограммы, которые наблюдаются при однократном введении.

Хотя приведенные дозы аскорбиновой кислоты намного превышают обычно применяемые в терапевтической практике, все же полученные данные должны вызывать известную настороженность при длительном применении больших доз аскорбиновой кислоты и других водорастворимых витаминов.

С-АВИТАМИНОЗ (ЦИНГА)

Витамин С принадлежит к числу наиболее изученных витаминов, а С-авитаминоз — цинга, или скорбут — к числу наиболее известных так называемых болезней недостаточности питания.

В течение многих лет цинга была одной из наиболее тяжелых болезней, принимавших массовый характер и приводивших нередко к смертельному исходу. Мореплаватели, участники различных исследовательских экспедиций и путешествий, зимовок и т. п., питавшиеся длительное время только сухими и консервированными продуктами, заболевали цингой и часто умирали. Долгое время причиной цинги считали инфекции, плохие в гигиеническом отношении условия жизни (холод, сырость и пр.) и меньше всего связывали это заболевание с дефектами в питании. Вместе с тем имеются указания, что народный опыт подсказывал путь для решения этого вопроса, несмотря на отсутствие научных данных. Русский академик П. С. Палас писал еще в 1785 г., что «русские промышленники в Сибири и мореходы знали о противцинготных свойствах хвои лесных пород и рекомендовали ее как лекарство от цинги». В настоящее время известно, что хвоя действительно содержит значительное количество витамина С, и настои из нее могут быть использованы в качестве антицинготных средств.

Выд
в 1901
на почв
ще како
ских сви
вают ци
кормит
овощей
были и
для из
пищевы
Ранн
особенн
психиче
Осно
ным дл
которую
явлений
Пора
ми хар
кровото

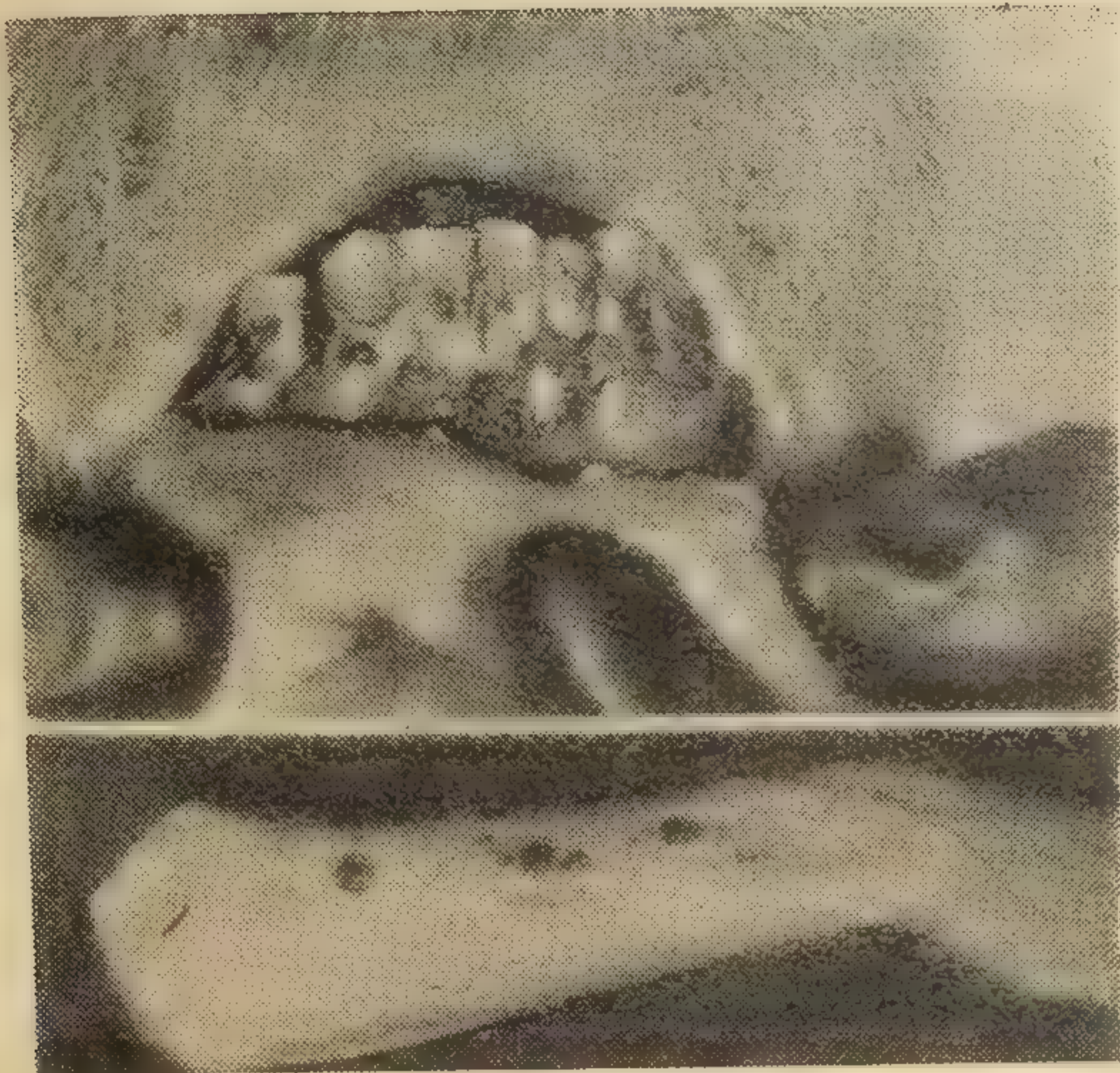


Рис. 9. Больной цингой (по Bicknell и Prescott).

Выдающийся русский патолог В. В. Пашутин еще в 1901 г. высказал соображение, что цинга развивается на почве недостаточности питания при отсутствии в пище какого-то неизвестного вещества. В опытах на морских свинках было показано, что эти животные заболевают цингой, очень похожей на цингу человека, если их кормить только овсом и сеном, а дача им некоторых овощей и фруктов излечивает от цинги. Морские свинки были использованы в качестве биологической модели для изучения противцинготных свойств различных пищевых продуктов.

Ранним симптомом цинги являются боли в мышцах, особенно в икроножных, общая слабость, подавленное психическое состояние, вялость, апатия.

Основным клиническим симптомом цинги, характерным для данного заболевания, является кровоточивость, которую надо рассматривать как одно из частных проявлений С-витаминной недостаточности.

Поражение десен при цинге проявляется следующими характерными симптомами: разрыхлением десен, кровоточивостью при малейшем прикосновении (во вре-

мя еды, чистки зубов щеткой и т. п.), отечностью (рис. 9). Далее расшатываются и выпадают зубы, десны изъязвляются. На коже наблюдается большое количество мелких точечных кровоизлияний около волосяных фолликулов, преимущественно на ногах. Кожа сухая, легко шелушится, часто шершавая вследствие ороговения волосяных мешочков. Кровоизлияния могут также иметь место в подкожную клетчатку, во внутренних органах, в мышечной ткани, в суставах и надкостнице, а также в плевральную полость в виде геморрагического плеврита или гемоторакса. Кровоизлияния при цинге наступают вследствие повышенной проницаемости стенок капилляров. В настоящее время изучается и другая возможная причина кровоточивости при цинге. В опытах на морских свинках (Г. В. Андреев и Н. П. Сытина), находящихся на скорбутогенной диете, авторы установили, что по мере развития С-авитаминоза у подопытных животных наряду с клиническими симптомами цинги наблюдалось падение тромбопластической активности крови (на 29—42% ниже нормы).

У животных отмечалось также снижение концентрации в крови протромбина и тромботропина. При изучении причин снижения тромбопластической активности крови было выявлено, что оно связано со значительным уменьшением содержания протромбокиназы в тромбоцитах по сравнению со здоровыми животными в 3—4 раза.

Уменьшение содержания протромбокиназы в пластинках объясняется снижением количества тромбоцитов у животных в 2 раза, а также, по-видимому, и качественным изменением тромбоцитов. Парентеральное введение заболевшим животным 2,5 мг аскорбиновой кислоты в сутки вызывало полное выздоровление, восстановление веса тела и повышение тромбопластической активности крови до нормы.

Для исключения возможного влияния других витаминов на уровень тромбопластической активности и концентрацию тромбогенных компонентов в крови цинготных свинок было испытано действие витамина К (учитывая его значение в процессе свертывания крови), а также витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (стимулирующих кроветворение и, следовательно, образование тром-

боцитов костным мозгом). Это исследование показало, что витамины К, В₁₂ и фолиевая кислота не предупреждают от нарушений свертывания крови при С-авитаминозе, что позволяет высказать мнение о зависимости геморрагий при цинге и от нарушений свертываемости крови, а не только от повышенной проницаемости капилляров.

У больных цингой наблюдается склонность к гипохромной анемии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при цинге отмечаются: сердцебиение, боль и ощущение сжатия в области сердца, понижение артериального давления. Изменения со стороны пульса противоречивы: встречаются как учащение, так и замедление пульса.

При цинге наблюдаются также изменения со стороны желудочно-кишечного тракта. У больных развивается катаральное состояние слизистой оболочки желудка и кишечника, понижается сопротивляемость слизистых оболочек к различного рода инфекциям, нередко отмечаются изменения в секреторной и моторной функции желудка и дискинезии со стороны кишечника.

Лечение цинги. Больной цингой при наличии кровоизлияний должен быть госпитализирован или соблюдать дома постельный режим. В более легких случаях возможно амбулаторное лечение. Основным методом лечения является введение аскорбиновой кислоты перорально по 100 мг 5 раз в сутки или парентерально (внутривенно, внутримышечно) по 200—1000 мг в сутки, что является более эффективным и быстрее приводит к положительному результату. Целесообразно также сочетать лечение витамином С с введением витамина Р (из листьев чая) по 50—100 мг 2—5 раз в сутки или рутина по 30—40 мг 3—4 раза в сутки.

Лечение проводится в среднем 2—3 недели, в зависимости от тяжести заболевания и наблюдаемого успеха.

Одновременно рекомендуется полноценное питание. При сильных кровотечениях применяют внутривенно хлористый кальций, внутримышечно желатину, переливание крови.

При гингивитах показано полоскание полости рта слабым дезинфицирующим раствором (марганцовокислый калий, перекись водорода и т. п.); при язвенном стоматите применяется новарсенол местно и внутривенно.

но. Если у больного развиваются инфильтраты в мышцах, то проводятся различные физиотерапевтические мероприятия — ванны, массаж и др. При анемии применяется антианемическая терапия (препараты железа, витамин B_{12} , камполон, переливания крови). Лечение цинги следует проводить также после исчезновения геморрагических явлений, вплоть до появления нормальной резистентности капилляров. Далее необходимо изменить пищевой рацион, обеспечивающий организм витамином С и предупреждающий рецидив цинги.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

В настоящее время цинга не имеет места в нашей стране, и витамин С широко применяется в клинической практике при самых различных заболеваниях, а также с профилактической целью.

С-типовитаминоз может сопутствовать различным патологическим состояниям организма. Применение витамина С с лечебной и профилактической целью может быть рассчитано: 1) на устранение имеющегося С-гиповитаминозного состояния; 2) на фармакодинамические свойства, присущие этому витамину, которые способны благоприятно влиять на течение обменных процессов, при патологических состояниях в организме, даже при отсутствии гиповитаминозного состояния.

При заболеваниях органов пищеварения. При анацидных гастритах создаются условия, способствующие разрушению поступающего с пищей витамина С, что может благоприятствовать развитию С-гиповитаминоза. При анацидном гастрите отсутствие в желудочном соке соляной кислоты и быстрый переход пищевой массы в тонкие кишки ведут к частичному разрушению витамина С, содержащегося в пище. Выяснено также, что кислая слизь желудка способствует абсорбции витамина С, а щелочная слизь не защищает витамин С от окисления. При ахлоргидрии в верхних отделах тонких кишок, а нередко и в желудке появляется микрофлора, не свойственная этим отделам желудочно-кишечного канала — кишечная палочка, палочки паратифа В, стрептококки, стафилококки и др. Некоторые микробы (кишечная палочка, палочка паратифа В) разрушают в этих условиях чистую аскорбиновую кис-

лоту. При субкомпенсированных и декомпенсированных формах анацидного гастрита показано введение препаратов аскорбиновой кислоты в больших дозировках (300 мг в день) перорально, а при диарее — парентерально. Хотя аскорбиновая кислота не обладает специфическим действием при анацидных гастритах, все же при субкомпенсированных или декомпенсированных формах отмечено благоприятное влияние на ряд патологических симптомов (потеря аппетита, тошнота, плохое самочувствие и др.). Аскорбиновая кислота должна применяться в комплексе с другими мероприятиями (диета, медикаменты и пр.).

При заболеваниях кишечника (инфекционные энтероколиты разной этиологии) усиливается разрушение витамина С, что также является показанием к назначению больших доз (300 мг в сутки) этого витамина. Введение аскорбиновой кислоты положительно влияет на течение заболевания также благодаря ее свойству активировать деятельность некоторых пищеварительных ферментов, особенно ферментов поджелудочной железы. При выраженной кишечной диспепсии целесообразнее вводить витамин С парентерально, после нормализации функции кишечника — перорально.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки несколько повышена потребность в витамине С вследствие нарушения обменных процессов, сопутствующих этому заболеванию. Кроме того, следует иметь в виду положительное значение витамина С в стимуляции процесса заживления ран и нормализации состояния стенок капилляров, зачастую нарушенных при язвенной болезни. Больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется в комплексной терапии назначать ежедневно 150—200 мг аскорбиновой кислоты внутрь.

Учитывая благоприятное влияние аскорбиновой кислоты на антиоксидическую и белковообразовательную функцию печени, целесообразно назначать этот витамин при ряде болезней печени: болезни Боткина, хроническом гепатите, циррозе печени. Аскорбиновая кислота может вводиться вместе с 40% раствором глюкозы внутривенно. Дозировка аскорбиновой кислоты: от 300 до 500 мг в сутки в течение 10—12 дней, а в дальнейшем перорально по 200—300 мг в сутки.

При заболеваниях сердца, сосудов и почек. При заболеваниях сердца аскорбиновая кислота имеет ограниченное применение. Рекомендуется внутривенное введение растворов аскорбиновой кислоты вместе с глюкозой при поражении миокарда. При сердечной недостаточности и отеках аскорбиновая кислота усиливает диуретическое действие строфантина и ртутных препаратов (меркузала и др.). Известным противопоказанием к внутривенному введению больших доз аскорбиновой кислоты является повышенная свертываемость крови, склонность к тромбозам, тромбофлебиты, так как внутривенное введение вызывает в эксперименте кратковременное повышение свертываемости крови (С. Г. Аптекарь). Вместе с тем ряд авторов, проводивших систематическое исследование протромбинового индекса и свертываемости крови у больных, подвергшихся длительному лечению аскорбиновой кислотой, не установили существенного ее влияния на свертываемость крови и не наблюдали тромбоэмболических осложнений (Н. А. Ратнер и сотр., А. В. Буковская, Е. П. Федорова и др.). Видимо, многое зависит от исходных показателей свертываемости крови, метода введения (пероральное введение в эксперименте не повышает свертываемость крови даже при больших дозах), длительности введения и других причин.

Аскорбиновая кислота благоприятно влияет на холестериновый обмен в организме и задерживает развитие алиментарной гиперхолестеринемии. Проведенные в клинике наблюдения за больными атеросклерозом и гипертонической болезнью показали, что аскорбиновая кислота положительно влияет на состав липопротеидов крови при гиперхолестеринемии. Наряду со снижением содержания холестерина в крови усиливается выделение холестерина из организма печенью, повышается содержание холестерина в желчи и испражнениях. Вместе с тем не было установлено в эксперименте изменений в развитии липоидных инфильтраций в стенках сосудов под влиянием аскорбиновой кислоты.

Были проведены также наблюдения за больными гипертонической болезнью и атеросклерозом, которых лечили большими дозами аскорбиновой кислоты; было отмечено, что аскорбиновая кислота способствует понижению уровня содержания холестерина в крови и вы-

зывает у
больных.
вторных
кислоты
нарных
стеринем
Аскорби
10 дней
20 дней
4 раза п
ском ко
свертыва
из стаци
жали ам
чение од
перораль
ными до
нии 1—5
зами а
Е. П. Фе
системат
склероз
к улучш
уменьше
лений, с
сти. У
гиперхол
отмечало
Аскор
атероскл
длительн
ных инт
физиоло
ходимо
ний (А.
Вита
рите, та
ведет к
лоты с
сторон
с инфек
зование
го защи

зывает улучшение самочувствия и общего состояния больных. Изучение (Е. П. Федорова) эффективности повторных курсов лечения большими дозами аскорбиновой кислоты проводилось на больных атеросклерозом коронарных сосудов и стенокардией напряжения с гиперхолестеринемией и нормальным артериальным давлением. Аскорбиновую кислоту вводили по 1 г в сутки в течение 10 дней внутривенно (20 мл 5% раствора), а следующие 20 дней — перорально по 1 г в сутки (дробными дозами 4 раза по 0,25 г или 3 раза по 0,35 г) при систематическом контроле уровня холестерина в крови, а также свертываемости и протромбина крови. После выписки из стационара лечение аскорбиновой кислотой продолжали амбулаторно повторными курсами лечения в течение одного месяца (перерыв 1—2 месяца) с введением перорально по 1 г в сутки аскорбиновой кислоты дробными дозами. На основании проведенного на протяжении 1—5 лет систематического лечения указанными дозами аскорбиновой кислоты по данной методике Е. П. Федорова приходит к выводу, что длительное и систематическое лечение больных коронарным атеросклерозом повторными курсами витамина С приводит к улучшению общего самочувствия и выраженному уменьшению и даже исчезновению болезненных проявлений, особенно проявлений коронарной недостаточности. У 50% больных наблюдалось стойкое снижение гиперхолестеринемии до нормы. Побочных явлений не отмечалось.

Аскорбиновую кислоту рекомендуют применять при атеросклерозе перорально по 500—1000 мг в течение длительного срока или периодически путем внутривенных инъекций по 300—500 мг в растворе глюкозы или физиологическом растворе. Каждые 2—3 месяца необходимо повторять курсы по 20—30 внутривенных введений (А. Л. Мясников) на протяжении нескольких лет.

Витамин С показан при остром и хроническом нефрите, так как нарушение функции почек, по-видимому, ведет к более высокому выведению аскорбиновой кислоты с мочой и потере ее для организма. С другой стороны, часто наблюдаемая связь этого заболевания с инфекционным очагом делает целесообразным использование витамина С в качестве средства, повышающего защитные силы организма.

Хороший терапевтический эффект получен от применения витамина С при эссенциальной гематурии. Предполагают, что заболевание может быть связано с С-гиповитаминозом, который понижает резистентность капилляров в почках.

При болезнях крови. Применение аскорбиновой кислоты при различных формах анемии (гипохромной, гиперхромной) не оказало терапевтического действия. При анемии беременных (пернициозноподобной) было выявлено пониженное содержание витамина С в крови. Проведенное комплексное лечение фолиевой кислотой в сочетании с аскорбиновой кислотой оказало хороший терапевтический эффект и повысило содержание аскорбиновой кислоты в крови до нормы у большинства больных (А. К. Костина).

Витамин С применяется также в массивных дозах при некоторых формах геморрагического диатеза. В острых случаях эссенциальной тромбопении аскорбиновая кислота дает положительный результат; в хронических же случаях не оказывает влияния на тромбоцитопоз. Применяется в дозировке 500 и 1000 мг в сутки парентерально в течение продолжительного срока.

Витамин С используется для лечения метгемоглобинемии в дозе 300 мг в сутки на протяжении всего курса лечения. Под влиянием витамина С уменьшается содержание метгемоглобина в крови и цианотичность кожи и слизистых.

При заболеваниях эндокринной системы. В настоящее время еще нет полной ясности в вопросе о влиянии витамина С на щитовидную железу. При тиреотоксикозе ввиду повышенного обмена веществ дозы витамина С должны быть более высокие; после струмэктомии — нормальные. Предполагают, что витамин С можно применять при тиреотоксикозе в сочетании с метилтиоурацилом для уменьшения токсической реакции, вызываемой этим препаратом.

Существует взаимосвязь между витамином С и надпочечниками. Предполагают, что витамин С способствует синтезу гормонов надпочечников; поэтому применение АКТГ или кортизона целесообразно сочетать с введением одновременно аскорбиновой кислоты (при болезни Аддисона и др.).

При
казано
нов. У
легких
эффект
тельных
блюдал
потливо
ратуры
на у бо
чительн
примене
1000 мг
лоты в
нялось.
на С не
в стадии
случаях
ременн
также н
при ком
рекомен
кислоты
содержа
(не ниж
ниже 0.
кислоты
декомпе
так и п
ветстве
М. С. П
При
вает ви
Интокси
жаются
бенно п
(препар
1—2 мл
При
лечение
ших до
При
зе. Це

При туберкулезе. Назначение витамина С показано при туберкулезе легких, костей и других органов. У больных с различными формами туберкулеза легких во многих случаях был отмечен положительный эффект от применения аскорбиновой кислоты в значительных дозах. Помимо улучшения самочувствия, наблюдалось также улучшение аппетита, сна, уменьшение потливости, катаральных явлений, снижение температуры тела. В ряде исследований С-витаминного обмена у больных туберкулезом легких было выявлено значительное обеднение организма витамином С. После применения больших доз аскорбиновой кислоты (500 мг, 1000 мг в сутки и более) содержание аскорбиновой кислоты в крови и моче значительно повышалось и сохранялось. Для поддержания такого содержания витамина С необходимо вводить больным туберкулезом легких в стадии декомпенсации по 300 мг и в компенсированных случаях — по 150 мг аскорбиновой кислоты в сутки. Беременные и кормящие женщины, больные туберкулезом, также нуждаются в повышенном количестве витамина С; при компенсированных и субкомпенсированных формах рекомендуется вводить по 300 мг в сутки аскорбиновой кислоты до получения соответствующих показателей содержания аскорбиновой кислоты в женском молоке (не ниже 6 мг%) и в моче по методу Железняковой (не ниже 0,7 мг/час). В дальнейшем доза аскорбиновой кислоты может быть снижена до 150 мг в сутки. При декомпенсированных формах как первоначальная доза, так и поддерживающая должны быть повышены соответственно до 500 и 200 мг в сутки (С. М. Бремер, М. С. Плавник).

При дифтерии. Положительное действие оказывает витамин С при комплексной терапии дифтерии. Интоксикация, вызываемая дифтерийным токсином, снижается при введении массивных доз витамина С, особенно при сочетании аскорбиновой кислоты с кортином (препарат вводят внутримышечно или подкожно по 1—2 мл 1—2—3 раза в сутки).

При некротической дифтерии рекомендуется сочетать лечение антидифтерийной сывороткой с введением больших доз аскорбиновой кислоты (по 500 мг ежедневно).

При пневмонии, гриппе и пневмококковой инфекции. Целесообразно применение аскорбиновой кислоты

для профилактики и терапии крупозной пневмонии (в сочетании с пенициллином и другими антибиотиками или сульфаниламидными препаратами) и при гриппе как дополнение к обычной терапии. Применение аскорбиновой кислоты при этих заболеваниях улучшает самочувствие больных, аппетит, сон и снижает интоксикацию.

Возможно применение аскорбиновой кислоты в виде аэрозолей при пневмосклерозе токсико-химической этиологии (С. И. Ашбель, Е. Я. Арзьева). Изучалась возможность и эффективность введения при данном заболевании аскорбиновой кислоты в виде аэрозоля в дыхательные пути, чтобы непосредственно воздействовать на их поверхность, пораженную тяжелым инфекционно-воспалительным процессом.

Авторами установлено, что ингаляция аскорбиновой кислотой хорошо переносится больными пневмосклерозом, сопровождается улучшением их состояния, обеспечивает обогащение организма витамином С.

Имеются сведения о положительной роли аскорбиновой кислоты в комплексном лечении также других инфекционных заболеваний (коклюш, малярия и др.).

При болезнях суставов. Аскорбиновая кислота показана при остром и хроническом ревматизме, поскольку при данном заболевании наблюдается изменение коллагена, влекущее за собой повышенную тканевую и сосудистую проницаемость и нарушение различных обменных процессов. Повышая эффективность комплексной терапии, аскорбиновая кислота не может рассматриваться в качестве средства специфического лечения, а используется с целью повышения сопротивляемости организма инфекции, десенсибилизации организма, повышения синтеза гормонов надпочечника, улучшения обменных процессов, повышения резистентности капилляров, повышения благоприятного действия других методов лечения (салициловых препаратов, АКТГ и др.). По данным К. А. Мироновой, у больных с ревматическими поражениями сердечно-сосудистой системы после 10-дневного приема аскорбиновой кислоты закономерно наступает повышение резистентности стенок капилляров, причем оно более выражено при одновременном введении витамина Р. У больных, преимущественно с нарушением свертываемости крови, было отмечено укорочение времени свертываемо-

сти крови, повышение фибриногена плазмы и протромбинового индекса. Поэтому автор считает, что применение витамина С (лучше вместе с витамином Р) особенно необходимо больным с пониженной свертываемостью крови, низким содержанием фибриногена и пониженной резистентностью сосудистой стенки.

При интоксикациях химическими ядами. Витамин С обладает свойством повышать сопротивляемость организма действию некоторых промышленных ядов, попадающих в организм.

Применение витамина С в дозе 500 мг в течение 3 недель при хронических отравлениях свинцом способствует ликвидации симптомов заболевания, улучшению самочувствия больных. Совместное действие витамина С с хлористым кальцием эффективнее, чем одного хлористого кальция.

Имеются также сведения об антитоксическом действии витамина С в отношении бензола, осарсола, новарсенола и других препаратов мышьяка. Рекомендуют при назначении этих препаратов одновременно вводить аскорбиновую кислоту.

Применение витамина С показано при лечении медикаментами, которые могут вызвать интоксикацию в организме, например сульфаниламидами, фосфорными препаратами, барбитуровой кислотой и ее дериватами и др.

В горячих цехах. Назначение витамина С показано рабочим горячих цехов, где вследствие высокой температуры в помещении наблюдается усиленное потоотделение и с потом теряется значительное количество витамина С. У этих рабочих могут развиваться явления кровоточивости десен, кровотечения из носа; применение аскорбиновой кислоты значительно снижает приведенные жалобы и улучшает самочувствие рабочих.

При вибрационной болезни. Было показано, что потребность в витамине С у человека повышается под влиянием вибрации. Поэтому аскорбиновую кислоту следует вводить при вибрационной болезни или в порядке профилактики работающим в условиях вибрации.

При рентгеновском облучении. Комбинация витаминов С и В₁ показана при интоксикациях, вызываемых рентгеновским облучением.

В акушерской практике при токсикозах беременности. Витамин С с другими витами-

нами с успехом применяется при токсикозах беременности как средство, способствующее дезинтоксикации.

При болезнях нервной системы. Наблюдениями установлено, что сильное психическое напряжение, как и тяжелая физическая работа, вызывает повышенную потребность в этом витамине. Витамины С и В₁ играют роль в регулировании сна. Применение больших доз витамина С приводило в некоторых случаях к нормальному сну.

В хирургической практике. Хирургическое вмешательство ведет к нарушению обмена витамина и усиленному расходованию организмом аскорбиновой кислоты, поэтому каждому больному задолго до операции следует вводить витамин С в больших дозах (300—500 мг в сутки). В послеоперационный период также показано введение аскорбиновой кислоты (перорально или парентерально) в таких дозировках. Витамин С способствует снижению интоксикации, вызываемой препаратами, применяемыми для наркоза.

Аскорбиновая кислота способствует эпителизации кожи, заживлению ран, срастанию костных переломов.

Витамин С целесообразно применять при ожогах. Хорошие результаты получены при комбинации витамина С с препаратами гормона коры надпочечников.

Применение витамина С показано с целью предупреждения и лечения шоковых состояний.

Лечебные дозы и препараты витамина С

При пероральном применении для взрослых разовая доза составляет 100 мг, суточная — 500 мг; для детей разовая доза до 100 мг, суточная — до 300 мг. При парентеральном введении применяются дозы 100—500 мг.

При некоторых заболеваниях по специальному указанию врача эти дозировки могут быть несколько повышены.

Аскорбиновая кислота выпускается в виде порошка, таблеток, драже и в ампулах. Кроме того, выпускаются различные препараты (драже, сироп, витаминный чай) из плодов шиповника.

Аскорбиновая кислота медицинская представляет собой однородный мелкокристаллический порошок без

комков и посторонних примесей, белого цвета, кислого вкуса, без запаха. Содержание аскорбиновой кислоты в порошке составляет 99%.

Таблетки с витамином С изготавливаются из медицинской аскорбиновой кислоты. Таблетки выпускаются для индивидуального потребителя весом 0,25; 0,5 и 3 г с содержанием аскорбиновой кислоты ■ одной таблетке 10, 25 и 50 мг.

Кроме указанных таблеток с аскорбиновой кислотой, предназначенных для индивидуального потребления, изготавливаются таблетки с аскорбиновой кислотой для витаминизации готовой пищи в детских больницах, домах ребенка, детских яслях, больницах для взрослых, в акушерско-гинекологических учреждениях, молочных кухнях, а также в учебных заведениях трудовых резервов. Эти таблетки содержат 500 мг (для детских учреждений) и 2500 мг (для учреждений, обслуживающих взрослых) аскорбиновой кислоты. Срок хранения этих таблеток 1 год.

Драже с витамином С изготавливается из аскорбиновой кислоты. Вес драже 0,25 г, содержание аскорбиновой кислоты 50 мг.

Аскорбиновая кислота входит также в состав драже в сочетании с витамином В₁ и в сочетании с витаминами А, В₁ и В₂, а также в состав таблеток с витаминами В₁, В₂, С и РР и в комбинации с фолиевой кислотой (аскорбиновой кислоты 100 мг, фолиевой кислоты 5 мг) для лечебных и профилактических целей.

Ампульные препараты с аскорбиновой кислотой выпускаются разной концентрации, отдельно и с глюкозой, а также ■ виде раствора аскорбината натрия.

Плоды шиповника используются в качестве источника витамина С в виде настоев, экстрактов, сиропов, драже, конфет, витаминного чая. Плоды шиповника содержат также витамин Р.

Отвар из цельных плодов шиповника готовят следующим образом. Целые плоды шиповника берутся из расчета 20 плодов (одна столовая ложка) на один стакан кипятка. Плоды промывают холодной водой и заливают кипятком в указанном выше соотношении и кипятят в закрытой алюминиевой, никелированной или эмалированной кастрюле в течение 10 минут, затем настаивают в течение 22—24 часов; после этого процеживают через какую-либо плотную материю или сложенную в 2—3 слоя марлю, отжимают и употребляют ■ количестве $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана в день. Летом настой должен храниться на холоде.

Готовят отвар также и из очищенных плодов шиповника. Очищенные плоды шиповника берутся из расчета 20 г (приблизительно одна столовая ложка) шиповника на два стакана кипятка. Очищенные плоды ополаскивают холодной водой, растирают в ступке и заливают крутым кипятком. Затем кипятят в закрытой крышкѳ кастрюле 10 минут, настаивают в той же посуде 2—3 часа; процеживают через плотную материю, отжимают и употребляют в количестве $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана в день. В настоѳ должны отсутствовать полностью волосики из плодов шиповника.

Отвары не следует хранить более суток после изготовления, так как их С-витаминная активность при хранении значительно снижается.

На витаминных заводах методом экстракции получают водный концентрат, содержащий витамин С (а также витамин Р), который превращают в распылительных сушилках в порошок или используют для приготовления сиропов на чистом сахаре. Из порошка, полученного путем высушивания водного концентрата шиповника, изготавливают таблетки (с добавлением сахара и глюкозы).

Вес таблетки с витамином С из шиповника 1 или 3 г. Содержание витамина С в одной таблетке 20 мг.

Сироп с витамином С из плодов шиповника изготавливают из водных концентратов плодов шиповника и сахарного сиропа с добавлением или без добавления экстрактов различных ягод (черная смородина, рябина, облепиха и др.). В 1 мл сиропа без добавления ягодного экстракта содержится 5 мг аскорбиновой кислоты, с добавлением экстрактов ягод—4 мг. Сиропа расфасовывают для индивидуального потребителя во флаконы емкостью 100, 250 и 500 мл; для других целей (аптеки, склады и пр.)— в бутылки и бутылки емкостью до 15 л.

Выпускаются также таблетки, содержащие некоторые антибиотики в комбинации с витаминами С, В₁ и В₂ для лечебных целей.

Витоксициклин, содержит окситетрациклин 100 000 ЕД, витамин С 0,05 г, витамин В₁ 0,005 г, витамин В₂ 0,002 г.

Витахлорциклин, содержит хлортетрациклин 100 000 ЕД, витамин С 0,05 г, витамин В₁ 0,005 г, витамин В₂ 0,002 г.

Витациклин, содержит тетрациклин 100 000 ЕД, витамин С 0,05 г, витамин В₁ 0,005 г, витамин В₂ 0,002 г.

Глава

Вита

хими

Дол

цаемос

достат

при ле

было у

ты не

вание

повыше

вает и

György

лимона

на пов

капилл

мином

слова «

парат

чил на

В по

в расте

надлеж

(биофл

виѳм.

Р-вита

строени

ко бенз

роксил

лы» бо

таминн

являют

в переч

виѳм

было у

Витамин Р (чайные катехины, рутин)

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Долгое время предполагали, что нарушение проницаемости капилляров зависит главным образом от недостатка аскорбиновой кислоты в организме. Однако при лечении некоторых форм геморрагических диатезов было установлено, что применение аскорбиновой кислоты не оказывает положительного действия. Использование же сока лимона или красного перца понижает повышенную проницаемость капилляров и восстанавливает их нормальную устойчивость. В 1936 г. Szent-Györgyi, Armentano с сотрудниками выделили из коры лимона вещество, оказывающее благоприятное влияние на повышенную проницаемость и слабую резистентность капилляров. Szent-Györgyi предложил назвать его витамином Р. Буква Р является первой буквой латинского слова «permeabilitas», что означает проницаемость. Препарат витамина Р, выделенный из коры лимона, получил название цитрина.

В последующих исследованиях было установлено, что в растениях имеется группа природных соединений, принадлежащих к так называемым флавоновым пигментам (биофлавоноидам) и обладающих Р-витаминным действием. Было отмечено, что вещества, обладающие Р-витаминным действием, имеют полифенольный тип строения. В их молекуле содержится одно или несколько бензольных колец с водородами, замещенными гидроксильными группами. Поэтому название «полифенолы» больше соответствует наименованию веществ с Р-витаминным действием, чем биофлавоноиды, которые являются только одной группой соединений, входящих в перечень веществ, обладающих Р-витаминным действием (Е. Ф. Шамрай и др.). А. В. Палладиным было установлено, что в процессе дыхания растений

участвуют в качестве промежуточных звеньев вещества циклического строения, способные окисляться и восстанавливаться, являясь, таким образом, переносчиками водорода от субстрата к кислороду с образованием воды, меняя при этом свою окраску. Эти вещества А. В. Палладин назвал «дыхательные хромогены». По своему химическому строению дыхательные хромогены являются производными фенолов и были объединены под общим названием «полифенолы».

Особенно много веществ с Р-витаминным действием в листьях чая, листьях и цветах гречихи, плодах шиповника, в коре лимона, в незрелых плодах грецкого ореха (мякоти) и др. Так, из листьев чая был выделен препарат (А. Л. Курсанов с сотрудниками), получивший название «витамин Р из листьев чая», а из листьев цветов гречихи — препарат, названный рутином. Оба препарата обладают Р-витаминным действием.

Препарат «витамин Р из листьев чая», являющийся смесью катехинов и их производных, представляет собой аморфный порошок серовато-зеленого цвета, горьковато-вяжущего вкуса, растворим в воде и спирте. При хранении на холоде и в темноте и в герметической таре препарат может сохраняться длительное время без потери своей биологической активности.

Препарат «рутин» представляет собой желтый кристаллический порошок без запаха и вкуса, плохо растворимый в холодной воде, лучше — в кипящей и в этиловом спирте. Нерастворим в хлороформе, бензине, безводном эфире.

В желудочном соке рутин растворяется слабо. Значительная растворимость наблюдалась в соке поджелудочной железы и в соке двенадцатиперстной кишки. В слюне рутин растворялся слабее. Оба препарата устойчивы к воздействию кислот и щелочей.

В Советском Союзе оба препарата выпускаются промышленностью и используются в медицинской практике. В других странах выпускаются препараты, обладающие Р-витаминной активностью, под названием: эридиктин, мелин, рутозид, геспередин, кверцетин, цитрин и др.

До настоящего времени вопрос о витаминной природе этих веществ является спорным, так как отсутствуют убедительные данные о наличии веществ с Р-витамин-

ным действием в составе животного организма в качестве неотъемлемой составной части и не выяснено их влияние на ассимиляционные процессы (на процесс роста).

Опубликованы единичные работы, устанавливающие присутствие некоторых веществ с Р-витаминным действием в организме. Так, Szent-Györgyi сообщил о выделении им из зубной железы животного вещества, напоминающего биофлавоноид.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Влияние на проницаемость сосудов. Основное физиологическое свойство витамина Р заключается в его способности снижать повышенную проницаемость стенок кровеносных сосудов, которая может быть вызвана различными причинами. При некоторых инфекционных заболеваниях наблюдается повышенная проницаемость сосудов (например, при остром ревматизме, брюшном тифе и др.). Она возникает также на почве употребления некоторых лекарств или воздействия ионизирующего излучения и других причин. При повышенной проницаемости сосудов и кровоточивости применение витамина Р способствует восстановлению нормальной проницаемости и устойчивости капилляров; исчезают или значительно уменьшаются геморрагии.

Вопрос о механизме действия витамина Р на сосудистую проницаемость еще не разрешен окончательно.

Предполагают, что витамин Р тормозит в организме животного действие гиалуронидазы, вызывающей распад гиалуроновой кислоты; в результате указанного повышается прочность капилляров, поскольку гиалуроновая кислота является как бы «цементирующим» веществом соединительнотканых систем организма и находится также в стенках капилляров. Это действие биофлавоноидов и аскорбиновой кислоты не проявляется *in vitro* (А. А. Баев). Автор полагает, что это не исключает тормозящего действия аскорбиновой кислоты и биофлавоноидов на гиалуронидазу в организме животного за счет вторичных или побочных реакций организма.

Предполагают также, что витамин Р действует на проницаемость сосудов косвенным путем благодаря его антиокислительным свойствам по отношению к адреналину (Parrot, Lavollay). Однако в тщательно поставлен-

ном эксперименте было показано, что Р-витаминные вещества не проявили антиокислительного действия по отношению к адреналину в надпочечниках морских свинок и даже способствовали его окислению в дегидроадреналин (Н. Н. Березовская с сотрудниками).

Взаимосвязь с аскорбиновой кислотой. Имеются исследования, указывающие на возможность некоторых веществ с Р-витаминными свойствами вызывать более экономное расходование организмом витамина С (Parrot, А. Л. Курсанов, М. Н. Запрометов, В. Н. Букин и др.). Однако имеются наблюдения, не подтверждающие этой закономерности (И. И. Матусис, С. А. Лапина, Н. С. Ярусова и др.).

По заключению И. Давидека, флавоноидные вещества не оказывают стабилизирующего эффекта на аскорбиновую кислоту в чистом виде, однако обладают таким действием в присутствии ионов меди. Весьма высоким стабилизирующим действием обладает смесь апельсиновых флавоноидов и сока черной смородины. Механизм действия флавоноидов заключается в блокировании каталитического действия тяжелых металлов путем связывания их в стабильные комплексы. Так, по данным И. И. Матусиса, чайные катехины как *in vitro*, так и при введении в организм препятствуют окислению аскорбиновой кислоты. Однако это свойство катехинов не является более специфичным, чем аналогичное действие других веществ (например, протеина, глутатиона и др.), которые не обладают Р-витаминным действием.

В исследовании С. А. Лапиной и Н. С. Ярусовой, изучавших влияние витамина Р на уровень витамина С в женском молоке, было показано, что введение рутина одновременно с аскорбиновой кислотой не повлекло за собой у большинства женщин повышения максимального уровня витаминов С в молоке.

Вопрос о так называемом «экономизирующем» действии витамина Р на расходование организмом аскорбиновой кислоты еще не решен окончательно и подлежит дальнейшему изучению.

Влияние на окислительные процессы. Витамин Р значительно повышает в эксперименте окислительные процессы как в ткани печени, так и в мышечной ткани (Л. Терас). Предполагают, что благоприятное действие витамина Р на тканевое дыхание явля-

ется одним из существенных факторов в механизме действия этого витамина и позволяет его рекомендовать для лечения заболеваний, связанных с нарушением окислительной способности тканей, особенно ткани печени.

Влияние на гипоксию. В наблюдениях, проведенных Ф. П. Космолинским, изучалось влияние витамина Р на выносливость организма к кислородной недостаточности. Данные об изменениях активности ферментов при гипоксии (у животных, которых поднимали в барокамере) указывают на уменьшение нарушений в процессах тканевого дыхания под влиянием витамина Р. Кроме того, состояние животных, получавших витамин Р на высоте подъема, было значительно лучше, чем контрольных. В постгипоксическом периоде условные, двигательные-пищевые рефлексы также лучше сохранялись у крыс, получивших витамин Р. Автор считает полезным применение витамина Р в условиях кислородной недостаточности.

Влияние на лучевую интоксикацию. Противоречивые данные получены в экспериментах, поставленных с целью изучения влияния витамина Р на лучевую болезнь. По одним данным, рутин уменьшает количество кровоизлияний, возникающих у животных после облучения, снижает смертность и способствует быстрейшему выздоровлению больных животных. В других работах эти данные не получали подтверждения. Вопрос подлежит дальнейшему изучению.

Влияние на отморожение. Рутин действует благоприятно в эксперименте при отморожениях; он уменьшает потери белка и разрушение тканей, наблюдаемые на почве отморожения.

Влияние на функцию щитовидной железы. Витамин Р (из листьев чая) способствует нормализации повышенной функции щитовидной железы.

Влияние на язвенную болезнь желудка. Рутин совместно с препаратом «келлин»¹ при парентеральном введении обладал выраженным терапевтическим действием при экспериментальных язвах желудка, вызванных у крыс различными способами. В результате опыта было установлено, что келлин и рутин оказы-

¹ Препарат, обладающий спазмолитическим действием.

вают отчетливое защитное действие, препятствуя образованию язв желудка у животных, понижают у них двигательную функцию желудка, обладают спазмолитическим действием (Я. И. Ходжай и Г. В. Оболенцева). Эти свойства рутина и келлина позволили авторам включить упомянутые препараты в лекарственную смесь, выпущенную под названием «викалин» для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Влияние на диурез. Имеются данные, что введение здоровым лицам витамина Р из листьев чая 2 раза в сутки по 150 мг вызывает понижение суточного диуреза на 21%. После приема этого препарата в той же дозировке в течение 5 дней подряд отмечалось снижение суточного диуреза почти на 42%. Рутин же не оказал никакого действия на диурез (И. С. Белоносов и А. А. Константинов). Эти данные следует расценивать как предварительные. Необходимо дальнейшее изучение влияния препаратов витамина Р на диурез.

Влияние на анафилактический шок. Витамин Р в эксперименте предохранял или уменьшал явления анафилактического шока у животных.

Влияние на гиперхолестеринемию. В опытах Н. Ф. Панкратовой показано, что витамин Р подобно аскорбиновой кислоте обладает способностью тормозить развитие алиментарной гиперхолестеринемии. Однако снижение уровня холестерина проявляется более отчетливо при совместном введении витаминов С и Р; витамин Р уменьшает степень экспериментального атеросклероза. В данном случае сочетание витаминов С и Р усиливает этот эффект (Н. Ф. Панкратова).

В другом наблюдении (Н. Н. Березовская и соавторы) отмечено, что витамин Р понижает содержание холестерина в крови морских свинок только в присутствии аскорбиновой кислоты. В этом опыте речь идет о влиянии витамина на нормальное содержание холестерина в крови животных, а не на экспериментальную гиперхолестеринемию, чем, очевидно, и объясняется некоторое различие в полученных данных.

Влияние на желчеобразовательную функцию печени. Экспериментально на собаках показано, что витамин Р обладает способностью повышать секрецию желчи и изменять ее химический состав. Наиболее сильное желчегонное действие получено при

применении чайного катехина и галаскорбина. Галаскорбин — синтетический препарат, содержащий аскорбиновую кислоту и гидролизированный танин. Препарат предложен Е. Ф. Шамрай.

Концентрация холатов и билирубина в желчи при этом снижалась, однако общее количество выделяемых с желчью солей желчных кислот увеличивалось. Холеритическая активность рутина была ниже. Таким образом, выявлено, что препараты с Р-витаминной активностью не только стимулируют процесс образования желчи в печени, но и способствуют синтезу холатов в печени. Оба Р-витаминных препарата слабо влияют на билирубиновыделительную функцию печени. Предполагают, что благоприятное действие витамина Р при заболеваниях печени связано в какой-то мере с его влиянием на желчеотделительную функцию печени (И. Х. Пасечник).

Физиологическое действие витамина Р еще недостаточно изучено.

Всасывание и обмен

Всасывание витамина Р происходит в тонком кишечнике.

Обмен и потребность человека в витамине Р еще мало изучены, что отчасти объясняется несовершенством существующих методов для изучения его судьбы в организме (отсутствие достоверных данных о содержании витамина Р в крови, моче, женском молоке), а также многообразием Р-витаминных веществ, которые подвергаются в организме различным превращениям.

Предполагают, что рутин окисляется в печени и почках, и его конечный продукт обмена, оксифенилуксусная кислота, выделяется с мочой. Конечные продукты расщепления других Р-витаминных веществ также выделяются с мочой.

Имеются данные (М. Н. Запрометов), что при введении в организм животных катехины с большой скоростью подвергаются окислительным превращениям, вплоть до образования углекислоты. Продукты расщепления катехинов выводятся из организма в виде углекислоты через легкие (до 30% в случае перорального введения и до 12% при подкожном введении) и с мочой (20 и 35% соответственно). При введении в организм мечен-

ных по углероду катехинов не было отмечено накопления радиоактивности в отдельных органах, тканях и в крови. По мнению автора, это могло зависеть от применения недостаточно активного препарата катехинов. В данном исследовании обнаружено близкое сходство в судьбе катехинов и аскорбиновой кислоты, что является еще одним подтверждением синергизма этих витаминов.

Согласно литературным данным большая часть введенных флавоноидов выделяется с мочой и довольно быстро. При применении цитрина 40—60% введенного внутривенно витамина выделяется в течение одного часа почками и печенью; через 36 часов почти весь введенный цитрин был выделен из организма. Согласно исследованию Миггауе с соотрудн. введенные кроликам кверцетин и рутин расщепляются на ряд метаболитов, из которых значительными являются 3—4-дигидрооксифенилуксусная кислота, которая выделяется с мочой. По другим данным, расщепление рутина до этой кислоты осуществляется лишь частично. Большей частью процесс распада идет вплоть до самых простых метаболитов. Предполагают, что расщепление рутина и кверцетина происходит аэробно с помощью ферментной системы, связанной с митохондриями. Эта энзимная система проявляет наибольшую активность в почках и печени.

Потребность в витамине Р и содержание его в пищевых продуктах

Потребность человека в витамине Р не установлена. Ввиду большого распространения витамина Р в пищевых продуктах явления Р-авитаминоза у здоровых людей не развиваются.

Витамин Р содержится в продуктах растительного происхождения (табл. 16).

ТОКСИЧНОСТЬ

Препараты витамина Р не обладают токсическим действием. Длительное введение животным парентерально больших доз (500 мг/кг веса) геспередина не вызывало токсической реакции. По данным Levitan, применение геспередина в дозе 15 г в сутки в течение 30 дней не вызывало у людей явлений интоксикации.

Таблица 16

Содержание витамина Р в продуктах растительного происхождения

Название продукта	Содержание витамина Р в мг на 100 г продукта
Апельсины	300—600
Лимоны	450—750
Шиповник (плоды)	250—680
Черная смородина	500
Орех грецкий зеленый	100
Слива	50
Горошек зеленый	40— 80
Капуста кочанная	60—100
Картофель	25— 40
Цветная капуста	40
Морковь	10— 40
Петрушка	130
Салат	80—100
Томаты	50— 70
Шпинат	130
Миндаль	100

Р-АВИТАМИНОЗ

У экспериментальных животных (морские свинки и крысы) при длительном отсутствии витамина Р в пищевом рационе повышается проницаемость сосудов, вследствие чего появляются кровоизлияния в коже, слизистых оболочках и подкожной клетчатке, особенно на участках, которые подвергаются давлению. Эти кровоизлияния имеют характер петехий и сначала образуются около волосяных мешочков. Геморрагии могут иметь и другую форму.

Геморрагический феномен у человека обычно связан с другими заболеваниями, поэтому трудно установить отдельно синдром состояния Р-витаминной недостаточности у человека. Скорее всего он входит как отдельный симптом в клинические проявления других заболеваний.

Р-авитаминоз у человека впервые наблюдал Scarborough у 2 мужчин, которые получали 4 месяца пищу, содержащую все витамины, за исключением витамина Р. У подопытных лиц спонтанно возникали геморрагии на разных участках тела, преимущественно

подвергавшихся давлению одежды. Геморрагическая сыпь имела петехиальный характер и локализовалась в области волосяных мешочков. Ограниченный характер сыпи отличает ее от обширных геморрагий при цинге. Появление геморрагий при Р-авитаминозе связывают с повышением проницаемости стенок капилляров и выходом эритроцитов из сосудистого русла. При Р-авитаминозе больные жаловались на боль в ногах, особенно при ходьбе, боль в плечах, особенно при движении, слабость, быструю утомляемость, вялость.

При развивающейся Р-витаминной недостаточности можно легко провоцировать геморрагии на ограниченных участках кожи, применяя легкое ее травмирование постукиванием перкуссионным молоточком («карточная пятерка»), наложением жгута, присосной банки, получением «симптома щипка» и т. п. Эти методы позволяют определить степень сосудистой резистентности и косвенно судить о наличии Р-витаминной недостаточности. Наибольшее распространение в клинической практике имеют применяемые для этой цели баночная проба А. И. Нестерова, проба Лэндиса и др.

Р-витаминная недостаточность является абсолютным показателем для применения препаратов витамина Р, дающих хороший терапевтический эффект. В этом случае витамин Р применяется в дозе 100—150 мг в сутки.

Следует учитывать, что кровоточивость на почве недостаточного питания может возникнуть не только из-за недостатка витамина Р, но также из-за недостатка витамина С. Возможны, конечно, геморрагии на почве недостатка обоих витаминов, тогда для их ликвидации необходимо совместное применение обоих витаминов. В некоторых случаях геморрагии обусловлены также недостатком витамина К (нарушение протромбинообразовательной функции печени и понижение свертываемости крови). Введение в этом случае витамина К больному вместе с витамином Р способствует терапевтическому эффекту.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Витамин Р рекомендуют при заболеваниях, связанных с повышенной проницаемостью и нарушением резистентности капилляров.

При
мин Р ока
ских диате
пуре. Отме
но количе
тамин Р

Примен
изучено Н
чено лече
шениями,
моррагиче
слизистых
моррагиче
титом, сол
гипертони
ским эндо
ного лече
в сутки в
полное исч
было выра
было.

В груп
ных острых
ского неф
шимся ге
далось з
минурии у
всех симп
тор реком
мянutoй
различной
вие повы
нее вмест

В наб
отмечено
ных острых
протеину
стояние б
работах с
сти забол

При
шается п
(салицил

При геморрагических диатезах. Витамин Р оказывает лечебное действие при геморрагических диатезах, в частности при тромбопенической пурпуре. Отмечено уменьшение петехиальных высыпаний, но количество тромбоцитов под влиянием лечения витамином Р не возрастает.

Применение витамина Р в терапевтической клинике изучено Н. Ф. Панкратовой. 102 больным было назначено лечение витамином Р в связи с сосудистыми нарушениями, выразившимися в спонтанном появлении геморрагических высыпаний на коже и кровоточивости слизистых оболочек. В эту группу вошли больные с геморрагическим капилляротоксикозом, хроническим гепатитом, сопровождавшимся геморрагическими явлениями, гипертонической болезнью с геморрагиями, септическим эндокардитом и ревматизмом. После проведенного лечения витамином Р перорально по 200—300 мг в сутки в течение 2—3 недель у 47 больных наступило полное исчезновение всех клинических симптомов, у 47—было выраженное улучшение и только у 8—эффекта не было.

В группе больных с заболеванием почек (у 18 больных острый гломерулонефрит, у 15—обострение хронического нефрита и у 7—очаговый нефрит), сопровождавшимся гематурией, после лечения витамином Р наблюдалось значительное уменьшение гематурии и альбуминурии у 21 больного, полное и стойкое исчезновение всех симптомов—у 7 и отсутствие эффекта—у 12. Автор рекомендует применять витамин Р больным с упомянутой патологией при наличии явлений геморрагии различной этиологии, а при отеках, возникших вследствие повышения сосудистой проницаемости, целесообразнее вместе с витамином С.

В наблюдениях, проведенных Р. И. Гордон, не было отмечено положительного влияния витамина Р у больных острым и хроническим нефритом на гематурию, протеинурию, отеки, артериальное давление и общее состояние больных. Полученное различие в приведенных работах объясняется, возможно, разной степенью тяжести заболевания наблюдаемых больных.

При ревматизме. При ревматизме часто повышается проницаемость сосудов; в процессе лечения (салицилаты, гормоны) наблюдается уменьшение прони-

цаемости сосудов. В литературе имеются указания на целесообразность применения витамина Р в комплексной терапии больных ревматизмом (Е. К. Афанасьева и В. Г. Смагин, Н. Ф. Панкратова и др.). Имеются также данные, свидетельствующие о более быстром снижении РОЭ у больных при комплексном лечении с добавлением витамина Р (Rinchart).

В наблюдении, проведенном К. П. Ефановой, было показано отчетливое уменьшение проницаемости капилляров и выравнивание кривой оседания эритроцитов у больных суставной формой ревматизма, которым наряду с медикаментозной терапией (бутадион, салицилаты, АКТГ) назначали витамин Р (также вместе с аскорбиновой кислотой). Автор считает, что витамин Р показан для включения в комплексную терапию больных ревматизмом.

При болезнях печени и желчного пузыря. Уменьшение проницаемости капилляров отмечено при применении рутина (лучшее при сочетании его с аскорбиновой кислотой) у больных с поражением печени и желчного пузыря (В. И. Гаркуша).

При язвенной болезни. Было испытано лечебное действие витамина Р у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной геморрагией (Weiss и др.). Авторы полагают, что водорастворимые цитрусовые биофлавоноиды обладают сильно выраженным противовоспалительным действием и способствуют восстановлению нормальной проницаемости капилляров. Под наблюдением находилось 36 больных с геморрагическими формами дуоденальной язвы, которых лечили смесью молока, апельсинового сока и желатины, модифицированной диетой Мейленграфта, а также цитрусовыми биофлавоноидами, обладающими Р-витаминным действием. Хотя среди больных были случаи с массивным кровотечением, все больные положительно реагировали на лечение биофлавоноидами, диетой и медикаментами. По сообщению автора, у всех больных кровотечение было остановлено и в кале не было крови на 6—8-й день от начала лечения, кроме 2 больных, у которых следы крови в кале сохранялись 10 и 13 дней. Восстановление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки требовало 10—20 дней. Полученные автором данные нуждаются в проверке и подтверждении, так как

наблюдения проводились на сравнительно небольшой группе больных, отсутствовала контрольная группа, которая была бы в аналогичных условиях, некоторые разделы работы нуждаются в уточнении (например, указание автора, что в 3 случаях имела место перфорация с массивным кровотечением, и отсутствие данных об оперативном вмешательстве и др.).

При гипертонической болезни. При гипертонической болезни не было выявлено заметного снижения артериального давления у больных, но в ряде случаев можно было констатировать исчезновение головной боли. По некоторым данным, длительное введение значительных доз витамина Р вызывает понижение артериального давления.

Griffith и сотрудники в течение ряда лет вели наблюдение над больными гипертонической болезнью с пониженной капиллярной резистентностью. В группе больных, получавших рутин, наблюдалось меньше мозговых и коронарных осложнений и значительное снижение смертности по сравнению с группой, не леченной рутином, однако не было отмечено гипотензивного действия. Имеются и другие сообщения о благоприятном действии рутина у больных гипертонической болезнью.

Однако в литературе имеются исследования, которые говорят о безрезультативности применения рутина при данной патологии и даже об отрицательных результатах. Это объясняется, по-видимому, неоднородным составом больных (разные стадии патологического процесса, тяжесть заболевания, возраст больных и др.).

При токсических пневмониях у детей. Учитывая, что у детей раннего возраста пневмонии часто протекают с выраженным токсическим синдромом, при котором нередко имеют место симптомы нарушения проницаемости капилляров, изучалось влияние витаминов Р и В₁₂ на течение токсической и токсико-септической пневмонии. Основанием для применения витамина В₁₂ служил тот факт, что у детей при хронических расстройствах питания пневмонии приобретают склонность к затяжному, рецидивирующему течению. Витамин В₁₂ является эффективным средством в терапии хронических расстройств питания, сопровождаемых гипохромной анемией.

При применении витамина Р вместе с аскорбиновой кислотой поглощение белками крови аскорбиновой кислоты было ниже, чем у детей, не получавших витамина Р, что, по мнению авторов, указывает на нормализацию обмена аскорбиновой кислоты. Авторы приходят к выводу о целесообразности применения витаминов Р и В₁₂ при лечении пневмонии у детей раннего возраста (А. С. Василенко, Т. А. Васильченко).

При интоксикациях химическими веществами. Витамин Р рекомендуется для профилактики и лечения поражений капилляров на почве длительного применения различных лекарственных препаратов: мышьяковистых, салициловых, а также при интоксикациях, вызываемых хлороформом, свинцом и фенилгидразином.

При глазных болезнях. Витамин Р находит применение в клинике глазных болезней. Так, при первичной глаукоме под влиянием витамина Р отмечено снижение внутриглазного давления. Получен хороший результат при лечении рутином кровоизлияний в области глазного дна.

При кожных болезнях. Положительное действие витамина Р в клинике кожных болезней наблюдается при лечении токсических эритем, дерматитов, мокнущих экзем, гемосидерозах и других заболеваниях, сопровождающихся геморрагией и экссудацией.

В акушерской практике при беременности и нарушениях менструального цикла. Пониженная резистентность капилляров отмечена у женщин, страдающих привычными абортами; применение витамина Р было испытано в этом случае с обнадеживающими результатами. При нарушениях менструального цикла (обильные или длительные месячные) введение в малых дозах витаминов К и Р дает хорошие результаты.

Marx и Bayerle рекомендуют вводить беременным витамин Р с целью понижения проницаемости капилляров, которая у детей в первые дни после рождения обычно повышена.

Вопрос о клиническом применении витамина Р находится еще в стадии изучения с целью уточнения имеющихся показаний и возможного их расширения.

Совместное применение витаминов Р и С

В ряде случаев рационально одновременно с витамином Р применять и аскорбиновую кислоту. Это было выявлено в многочисленных экспериментальных и клинических наблюдениях.

Так, совместное применение витаминов С и Р показано больным суставной формой ревматизма (К. П. Ефанова и др.), при ревматических поражениях сердечно-сосудистой системы (К. А. Миронова) с целью профилактики обострения ревматизма при заболеваниях печени, язвенной болезни и др.

Профилактическое применение рутина с аскорбиновой кислотой беременным с узким тазом способствует уменьшению количества внутричерепных кровоизлияний плода при родах, показано также при преждевременном и раннем отхождении вод, токсикозе во второй половине беременности, при затянувшихся и преждевременных родах, переносенной беременности, тазовых прилежаниях, многоплодии, у пожилых первородящих.

Применение растворов витаминов Р и С в дистиллированной воде оказывает значительное противовоспалительное действие. Эти растворы могут быть использованы и в стоматологической практике для лечения воспалительных изменений полости рта (П. П. Лимарева).

Галаскорбин. Идея совместного применения витаминов С и Р нашла воплощение в синтезированном препарате, названном «галаскорбин» (Е. Ф. Шамрай). Автор исходит из того, что между обоими витаминами существует тесная химическая и функциональная взаимосвязь, и предполагает, что из аскорбиновой кислоты и полифенолов, обладающих Р-витаминным действием, в организме образуется «единая физиологически активная система».

Е. Ф. Шамраем было выявлено, что в растениях полифенолы образуют с аскорбиновой кислотой непрочный комплекс. Галаскорбин, состоящий из аскорбиновой кислоты и полифенолов, является, по мнению автора, «как бы моделью натуральных витаминов С и Р» и оказывает более выраженное профилактическое и лечебное действие при многих заболеваниях, чем одна аскорбиновая кислота.

Галаскорбин получают при нагревании аскорбиновой кислоты и медицинского танина в щелочном растворе; при этом происходит полный гидролиз танина с образованием комплексного соединения натриевых солей аскорбиновой и дубильной кислот.

Н. Ф. Шамраем с сотрудниками было проведено широкое экспериментальное и клиническое испытание этого препарата.

Исследования на животных показали, что галаскорбин более эффективен при лечении цинги у морской свинки, чем его составные компоненты. Галаскорбин способствует увеличению веса тела животного, накоплению аскорбиновой кислоты в надпочечниках, стимулирует регенерацию крови, эпителиальной, мышечной, костной и нервной тканей, нормализует углеводно-фосфорный обмен в травмированных мышцах, повышая содержание в них гликогена, аденозинтрифосфата, креатинфосфата; галаскорбин способствует накоплению кальция и фосфата в костной мозоли, препятствует уменьшению количества гликогена в печени, повышает выносливость животных к физической нагрузке.

Галаскорбин увеличивает продолжительность жизни собак с удаленными надпочечниками; понижает функцию щитовидной железы, одновременно повышая основной обмен; нормализует окислительные процессы в организме, уменьшает количество недоокисленных продуктов в крови и моче.

В клинике галаскорбин испытывался с положительными результатами в комплексной терапии эпидемического гепатита в качестве одного из средств патогенетической терапии, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учитывая его действие на процессы регенерации тканей.

В хирургической практике испытывалось влияние галаскорбина на скорость заживления ран.

В акушерско-гинекологической практике изучалась эффективность применения галаскорбина при трещинах сосков (выявлено бактериостатическое действие препарата на микрофлору поверхности трещин сосков), а также воспалительных заболеваний влагалища, шейки матки и кольпитов различной этиологии (за исключением трихомонадных). Галаскорбин испытывался при поздних токсикозах беременности.

В педиа
при ревмат
Во всех
чено полож
заболевани

Лечебные

Витами
Для взрос
в сутки; дл
ность курс
ний курс ле
ного перер

Витами
ка и табле
тамина Р
весом 0,5 г

Рутин н
ная доза 6
ния устана
клиническо
ния состав

Рутин д
выпускаетс
летке содер
цетин выпу
для лечебн
(чайные ка
а также та
вую кислот
филактичес

Таблетк
содержат в
зуются для

Предлож
Сочетание
стиллирован
Сочетание
в 1 мл воды

Оба пре
Препараты
по 1 мл од

В педиатрической практике галаскорбин применялся при ревматизме.

Во всех упомянутых испытаниях авторами было отмечено положительное действие галаскорбина на течение заболевания.

Лечебные дозы и препараты витамина Р

Витамин Р из листьев чая назначается перорально. Для взрослых применяют дозы 50—100 мг 3—5 раз в сутки; для детей — 50 мг 2—3 раза в сутки. Длительность курса лечения 2—3 недели. При наличии показаний курс лечения можно провести повторно после 5-дневного перерыва.

Витамин Р из листьев чая выпускается в виде порошка и таблеток. Вес таблетки 1 и 0,5 г. Содержание витамина Р в таблетке весом 1 г 30 и 50 мг; в таблетке весом 0,5 г — 15 мг.

Рутин назначается перорально. Для взрослых суточная доза 60—150 мг. Дозы и продолжительность лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от клинического течения заболевания. В среднем курс лечения составляет 5—6 недель.

Рутин добывают из листьев и цветов гречихи. Рутин выпускается в виде порошка и таблеток. В каждой таблетке содержится 20, 50 и 100 мг рутина. Препарат кверцетин выпускается в таблетках по 20 мг. Выпускаются для лечебных целей таблетки, содержащие витамин Р (чайные катехины) 50 мг и аскорбиновую кислоту 50 мг, а также таблетки, содержащие рутин 50 мг, аскорбиновую кислоту 50 мг, глюкозу 200 мг, для лечебных и профилактических целей.

Таблетки с витаминами Р и С из плодов шиповника содержат витамина Р 2,5 мг и витамина С 50 мг; используются для профилактических целей.

Предложены также растворимые препараты рутина. Сочетание 25 мг рутина и 50 мг уротропина в 1 мл дистиллированной воды; название препарата «урутин». Сочетание 50 мг рутина и 75 мг основания новокаина в 1 мл воды называется рутамином.

Оба препарата выпускаются в ампулах по 1 и 2 мл. Препараты назначаются под кожу или внутримышечно по 1 мл один раз в сутки, на курс 30—60 инъекций.

Витамины группы К

В 1928—1930 гг. Дам проводил опыты на курах и цыплятах: он держал их на диете, лишенной жиров, чтобы выяснить, могут ли они синтезировать холестерин. На этой искусственной диете, содержащей в достаточном количестве белки, углеводы, минеральные соли и витамины А, D, E, C, группы В, у подопытных птиц развивались кровоизлияния в желудке, кишечнике, в мышцах, подкожной клетчатке. На почве обильных кровоизлияний развивалось малокровие. Эти явления не имели какой-либо связи с С-авитаминозом. У птиц была выявлена пониженная свертываемость крови. На таком рационе питания птицы погибали примерно через месяц. Замена в диете крахмала люцерной, свежей капустой, различными зелеными листьями и некоторыми злаками предотвращала кровоизлияния или прекращала их, и птицы выздоравливали.

Дальнейшие исследования показали, что в опытной диете отсутствовал какой-то неизвестный фактор питания, что явилось причиной кровоизлияний и других изменений, имевших место у птиц (а в других опытах и у других экспериментальных животных). Это вещество оказалось жирорастворимым и содержалось в растительном корме (листья, овощи, некоторые злаки), а в наибольшем количестве в жире печени свиньи. Дам, Schönheyder установили, что при отсутствии этого вещества в пище понижается протромбин в крови, что ведет к понижению свертываемости крови и кровоизлияниям. Это жирорастворимое вещество, необходимое для образования протромбина и обладавшее способностью предупреждать возникновение кровоизлияний, было названо витамином К по первой букве названия «коагулирующий витамин».

ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Активный препарат витамина К был получен из экстрактов люцерны; он представлял собой маслянистое вещество светло-желтого цвета. Было установлено, что в гниющей рыбной муке под влиянием гнилостных бактерий образуется витамин К, однако вдвое менее активный, чем полученный из люцерны. Витамин К, выделенный из гниющей рыбной муки, представлял собой бледно-желтое кристаллическое вещество. Оба выделенные вещества не растворимы в воде, растворяются в маслах и органических растворителях. Ввиду разной биологической активности физических и химических свойств обоих препаратов им были присвоены различные наименования.

Витамин К, выделенный из люцерны, получил название витамина К₁; выделенный из гниющей рыбной муки — витамина К₂. Далее был получен еще более активный препарат, названный витамином К₃; он оказался в 3½—4 раза более активным, чем витамин К₁. Этот препарат получил название «метинон».

Метинон представляет собой желтый кристаллический порошок, хорошо растворимый в масле и в 96° спирту, не растворимый в воде.

Ультрафиолетовые лучи и щелочи разрушают витамины группы К.

В 1942 г. академиком А. В. Палладиным было получено производное метинона, названное им витамином К₃—викасолом. Викасол является таким же биологически активным, как и метинон, но обладает рядом преимуществ: он растворим в воде, более устойчив к свету и при хранении, не раздражает слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Вкусовые свойства его менее отрицательны (менее горький вкус), чем витамина К₃.

Викасол представляет собой бесцветный, мелкокристаллический порошок. Водные растворы викасола могут быть применены перорально и парентерально. Эффект действия проявляется быстрее, чем при употреблении метинона. Викасол является бисульфитным производным 2-метил-1,4-нафтохинона. Викасол чувствителен к окислителям и восстанавливающим веществам, к щелочам и крепким кислотам.

В настоящее время в медицинской практике витамин К получил широкое распространение. За рубежом применяются витамин К и его аналоги под названием менадион, синкавит, коннакион и др.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Влияние на свертываемость крови. Витамин К повышает тромбопластическую активность крови. В эксперименте на белых крысах показано, что при избыточном введении животным витамина К тромбопластическая активность крови повышается до 139% по отношению к исходным показателям, принятым за 100% (Б. А. Кудряшов и сотрудники).

Пониженная свертываемость крови при К-авитаминозе является следствием недостатка протромбина в крови. Витамин К принимает участие в образовании протромбина, активирует протромбинообразовательную функцию печени и повышает, таким образом, содержание протромбина в крови. При К-авитаминозе уменьшается содержание в крови также тромботропина, активирующего тромбокиназу и тем способствующего свертыванию крови. Таким образом, понижение свертываемости крови связано с уменьшением содержания в крови протромбина и тромботропина.

Однако дальнейшие исследования показали, что эта теория свертывания крови нуждается в существенных дополнениях. Работами (Б. А. Кудряшов и сотрудники) было установлено, что, помимо ранее известных белковых компонентов процесса свертывания, были открыты антигемофилический глобулин, Ас-глобулин, тромботропин, конвертин, или фактор VII, христмасфактор, фактор X и другие вещества, необходимые для нормального свертывания крови. Установлено также наличие в кровяных пластинках ряда компонентов, недостаток или отсутствие которых приводит к нарушению процесса свертывания крови (Б. А. Кудряшов). Эти исследования показали, что процесс свертывания крови происходит не в два основных этапа, как считали до сих пор, а в три. На первом этапе процесса свертывания крови происходит взаимодействие протромбокиназы крови с активаторами плазмы и образуется тромбокиназа. Далее на следующих этапах протромбин превращается в тромбин, а

фибриноген — в фибрин. Эти данные требуют пересмотра взгляда на значение витамина К в процессах свертывания крови.

Физиологическое значение витамина К не ограничивается обеспечением биосинтеза протромбина в организме. Недостаток в витамине К влечет за собой не только выпадение биосинтеза протромбина, но и торможение образования фактора VII (конвертина) в сыворотке крови (Б. А. Кудряшов). Таким образом, недостаток тромбоцитопина и фактора VII в крови является причиной возникновения геморрагии вследствие понижения свертывания крови. В случае недостатка в организме витамина К (или введения его антагониста — дикумарина) снижается тромбопластическая активность крови вследствие нарушения биосинтеза тромбоцитопина. Введение в организм витамина К восстанавливает тромбопластическую активность крови, если нет существенных изменений в функциях печени. При нарушении образования протромбокиназы крови (например, при лучевой интоксикации) возникающие при этом геморрагии на почве нарушений свертываемости крови не поддаются воздействию витамина К, так как изменение тромбопластической активности крови после облучения вызвано не нарушением биосинтеза тромбоцитопина. На образование протромбокиназы крови витамин К не оказывает влияния.

Витамин К влияет на образование сгустка крови, как указывалось выше; также воздействуя на фибриноген, способствует более полному его распаду на нити фибрина и, таким образом, образованию более эластичного сгустка крови. В этом заключается главное физиологическое действие данного витамина. Однако этим не исчерпывается значение витамина К, имеющего широкий диапазон действия в организме.

Влияние на резистентность стенок капилляров. Отмечено, что витамин К влияет на эндотелий сосудистой стенки (А. В. Палладин, Koller, Pedgazzini). В эксперименте на крысах показано, что витамин К повышает прочность капиллярной стенки, о чем свидетельствует удлинение времени появления кровоизлияния на коже при применении местного отрицательного воздействия.

В эксперименте, проведенном на самцах белых крыс, было обнаружено, что между изменениями в концен-

трации протромбина и прочности капиллярных сосудов имеется известный параллелизм. Понижение концентрации протромбина влечет за собой снижение прочности капилляров; при нормальном и повышенном содержании протромбина резистентность капилляров остается нормальной или повышается выше физиологического уровня (В. Е. Пасторова и Б. А. Кудряшов). В данном эксперименте не изучались изменения в концентрации других тромбогенных компонентов: тромботропина, фактора VII и некоторых других, поэтому авторы не считают возможным ставить в прямую связь между собой концентрацию протромбина в крови и прочность капилляров.

В наблюдении В. Е. Пасторовой было показано, что при экспериментальном К-авитаминозе у крыс не только происходит нарушение в свертывании крови, но и снижается прочность капиллярных сосудов. Викасол восстанавливал нарушенную прочность капилляров у животных, получавших дикумарин, и у К-авитаминозных животных.

К-авитаминоз вызывался путем перевязки желчного протока и, кроме того, животные получали норсульфазол по 100 мг ежедневно для подавления флоры кишечника, синтезирующей витамин К. Викасол также увеличивал прочность капилляров у здоровых животных, однако не оказывал подобного положительного действия на пониженную капиллярную устойчивость у животных, находившихся в состоянии Р-авитаминоза, у которых низкая резистентность капилляров устранялась введением препарата витамина Р.

Влияние на функции кишечника. В исследованиях И. И. Матусиса с сотрудниками было показано, что витамин К усиливает перистальтику и секрецию кишечника, усиливает моторный эффект кишечника на ацетилхолин, снимает явления дискинезии кишечника. Эти свойства витамина К могут служить основанием для его широкого клинического применения, в частности при лечении запора на почве дискинезии кишечника. Однако вопрос этот подлежит дальнейшему изучению.

Участие в процессах окислительного фосфорилирования. В настоящее время доказана важная роль, которую играет витамин К в процессах накопления энергии в тканях и клетках организма и его

участие в
(Brodie и
Влия
вует скор
ных не т
в крови,
ных друг
протромб
крови, на
вреждени
операции,
геморроид
двенадцат
логически
са), носов

Влия
на кролик
мина К на
этот витам
лестеринем
в организм
ротическое
холестерин
ние аорты
только хол
нено более
викасола,
некоторые
(З. Т. Сам
Вместе
развитию
ствовало
зовательну
стно, холе
из организ

Всасывани

Всасыв
нике; для
Водораст
кишечнико
ется в печ

участие в процессах окислительного фосфорилирования (Brodie и др.).

Влияние на кровотечения. Викасол способствует скорейшему прекращению кровоизлияний, вызванных не только пониженным содержанием протромбина в крови, но и кровоизлияний и кровотечений, обусловленных другими причинами, при нормальном содержании протромбина в крови, так как повышает свертываемость крови, например кровотечений, возникающих при повреждениях и нарушениях целостности капилляров во время операции, при ранениях, в послеоперационном периоде, геморроидальных кровотечениях, язвенных (желудка и двенадцатиперстной кишки), брюшнотифозных, гинекологических, легочных (на почве туберкулезного процесса), носовых и др.

Влияние на атеросклероз. В эксперименте на кроликах, имевшем целью установить влияние витамина К на развитие атеросклероза, было показано, что этот витамин усиливает развитие алиментарной гиперхолестеринемии при избыточном поступлении холестерина в организм. Однако он несколько подавляет атеросклеротическое поражение аорты; у кроликов, получавших холестерин с викасолом, атеросклеротическое поражение аорты было слабее, чем у кроликов, получавших только холестерин. Это противоречие может быть объяснено более интенсивным обменом веществ при введении викасола, так как он обладает способностью повышать некоторые окислительные процессы в организме (З. Т. Самойлова).

Вместе с тем можно предположить, что усиленному развитию гиперхолестеринемии в эксперименте способствовало угнетающее влияние викасола на желчеобразовательную функцию печени (А. В. Губарь); как известно, холестерин в значительном количестве выводится из организма с желчью.

Всасывание и обмен

Всасывание витамина К происходит в тонком кишечнике; для этого необходимо наличие желчи в кишечнике. Водорастворимый препарат витамина К абсорбируется кишечником без участия желчи. Витамин К откладывается в печени. Нарушения всасывания наблюдаются при

энтероколите, когда витамин К не успевает всосаться вследствие быстрого удаления из кишечника пищевой массы. Злоупотребление слабительными средствами также ведет к более скорому удалению пищевой массы из кишечника.

Введенный внутривенно викасол не задерживается длительно в крови, а вскоре переходит в органы и ткани, а также выделяется с мочой и в большом количестве с калом. Концентрация этого витамина в моче намного превышает обычное содержание в крови, что говорит о значительном выведении его из организма. Часть поступившего в организм викасола подвергается химическим превращениям, и продукты распада его выделяются с мочой. Остается невыясненным, является ли обильное выделение витамина К с калом показателем избыточного его синтеза микрофлорой кишечника или выделением из организма пищевого витамина.

Методы определения витамина К в биологических жидкостях трудоемки, недостаточно точны и потому не получили распространения в клинике. Этим объясняется недостаточность наших сведений об обмене витамина К в организме.

По данным С. И. Ашбея и сотрудников, исследовавших группу практически здоровых людей, нормальное содержание витамина К в сыворотке крови составляет 1,74—3,29 мг%.

При ряде хронических профессиональных интоксикаций (этилированный бензин, свинец, нитросоединения бензола и др.) и заболеваний (пневмосклерозы токсикохимической этиологии) содержание витамина К в крови часто понижается.

Для установления состояния К-авитаминоза или К-гиповитаминоза пользуются чаще косвенным методом — определением содержания протромбина в плазме крови. Удлинение времени свертывания крови является относительным показателем снижения содержания в ней протромбина.

Относительность этого метода подтверждается в исследованиях С. И. Ашбея и сотрудников, показавших, что у больных с пониженным содержанием витамина К в крови протромбиновое время было в пределах нормы. Таким образом, по этому показателю не всегда следует судить о содержании витамина К в крови.

Потреб
и содер

Точ
опреде
в сутки
Вита
продукт
(табл.

Назван

Капуста
Шпинат
Крапива
Томаты
Картофель
Цветная
Орбуби п
Пшеница
Кукуруза
Морковь
Петрушка
Бобы сои
Земляника
Плоды ш

токсично

Викасо
перименте
викасола
(15 мг в с
лучавшие
тельное вр
превышаю
зывает отр
ние и ды
дозы в 50-
незначител
тываемости

Потребность в витамине К и содержание его в пищевых продуктах

Точную потребность человека в витамине К трудно определить; по А. В. Палладину, она составляет 15 мг в сутки (при перечислении на викасол).

Витамин К больше всего содержится в растительных продуктах: шпинате, капусте, зеленых томатах (табл. 17).

Таблица 17

Содержание витамина К в некоторых продуктах

Название продукта	Содержание витамина К на 100 г про- дукта	Название продукта	Содержание витамина К на 100 г про- дукта
Капуста	3,2	Печень свиная	0,6
Шпинат	4,5	Мясо свиньи	0,15
Крапива	3,2	Печень и мясо барана	0,15
Томаты	0,4—0,8	Печень и мясо те- ленка	0,15
Картофель	0,03	Мясо кролика	0,15
Цветная капуста	0,05	Печень быка	0,15
Отруби пшеничные	0,08	Говядина	0,1
Пшеница (зерно) . . .	0,04	Почки говяжьи	0,1
Кукуруза	0,04	Яйца	0,2
Морковь	0,1	Молоко коровье	0,002
Петрушка	0,1	Мука из гниющей рыбы	7,20
Бобы сои	0,2		
Земляника	0,12		
Плоды шиповника	0,08		

ТОКСИЧНОСТЬ

Викасол является малотоксичным препаратом. В эксперименте количество вводимого кролику (весом 2,5 кг) викасола исчислялось из дозы, принятой для человека (15 мг в сутки), с увеличением в 320 раз. Кролики, получавшие такое количество викасола, жили продолжительное время (Г. И. Меерович). В дозах, значительно превышающих применяемые на людях, викасол не оказывал отрицательного влияния на артериальное давление и дыхание. Все же следует иметь в виду, что дозы в 50—100 мг витамина К могут повлечь за собой незначительное повышение (быстро проходящее) свертываемости крови (Лесоq).

К-АВИТАМИНОЗ

У здоровых людей явления К-авитаминоза обычно не возникают, так как этот витамин широко содержится в пищевых продуктах. Однако явления К-авитаминоза или К-гиповитаминоза могут возникнуть при заболевании печени, при ослаблении притока желчи (например, при закупорке желчных путей). Чаще всего явления К-витаминной недостаточности возникают при обтурационной желтухе (на почве желчных камней, опухоли желчных путей или головки поджелудочной железы и т. п.), а также при фистулах желчного пузыря. В этом случае жирорастворимый витамин К, содержащийся в пище, будет плохо всасываться из-за отсутствия в кишечнике желчи, а при недостаточном поступлении этого витамина в кровь, нарушится выработка печенью протромбина. В результате могут возникнуть явления кровоточивости. Если таким больным ввести перорально соли желчных кислот, то витамин К всасывается, и содержание протромбина повышается. При тяжелых формах печеночной недостаточности геморрагии могут возникнуть на почве понижения протромбинообразовательной функции печени, например при остром гепатите, при острой желтой дистрофии печени. В данном случае применение викасола может оказаться малоэффективным, так как этот витамин повышает протромбин в крови только при наличии участков ткани печени, сохранивших свою функцию.

К-витаминная недостаточность может развиваться и при поражении кишечника, при нарушении абсорбции этого витамина.

Развитию К-витаминной недостаточности может способствовать угнетение или полное прекращение образования витамина К бактериями в кишечнике в результате длительного применения и в больших дозах салициловых и сульфаниламидных препаратов.

Антикоагулянты (дикумарин, неодикумарин, фенилин, пелентан и др.) являются антагонистами витамина К. При введении в эксперименте кроликам дикумарина снижается концентрация протромбина и тромботропина, резко нарушается активность проконвертина, увеличивается время рекальцификации плазмы и протромбиновое время. Нормализация показателей состояния системы свер-

ывания
в течение
кроликам.
зацию все
активност
ты восста
вич).

ЛЕЧЕБНОЕ

Приме
заболеван
стью кров
протромби
кровоночи
бина в кр

При л
туберу
легочных
в сочетан
кальций и
введение

У част
кровоночи
протромби
ной токс
низкое со
касола со
течения,
бинового
длительно
туберкуле
нальной с
нообразов
проведен
фективно
лезом ле
так и с по
В рез
30 мг од
15 мг) кр
Лечение
да крово

ывания крови, нарушенных дикумарином, наступает в течение 4—6 дней после прекращения введения его кроликам. Дача животным викасола ускоряет нормализацию всех этих показателей в 3—6 раз; нормализация активности проконвертина несколько отстает от быстроты восстановления остальных показателей (И. И. Уласевич).

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Применение витамина К показано прежде всего при заболеваниях, связанных с замедленной свертываемостью крови вследствие пониженного содержания в ней протромбина. Витамин К показан также для лечения кровоточивости и при нормальном содержании протромбина в крови.

При легочных кровотечениях у больных туберкулезом. Викасол целесообразно применять при легочных кровотечениях у больных туберкулезом легких в сочетании с другими методами лечения (хлористый кальций и др.). При одновременном переливании крови введение викасола не рекомендуется.

У части больных туберкулезом легких с явлениями кровоточивости наблюдается пониженная концентрация протромбина в крови, причем при более резко выраженной токсемии обнаружено было сравнительно более низкое содержание протромбина в крови. Введение викасола сокращает продолжительность легочного кровотечения, однако восстановление нормального протромбинового показателя происходит медленно, в течение длительного периода времени. По-видимому, тяжелая туберкулезная интоксикация отражается на функциональной способности печени, в частности на протромбинообразовательной функции печени. В наблюдениях, проведенных Е. А. Гинзбургом, было показано, что эффективность лечения кровохарканий у больных туберкулезом легких одинакова как у больных с нормальным, так и с пониженным уровнем протромбина.

В результате лечения викасолом (первые 2 дня по 30 мг один раз в сутки, в течение 3-го дня один раз 15 мг) кровохарканье прекратилось у 73 из 102 больных. Лечение считалось успешным только в тех случаях, когда кровохарканье прекращалось в течение первых 36 ча-

сов после начала введения этого витамина. На эффективность терапии витамином К больных с кровохарканьем указывают и другие наблюдения.

При крупозной пневмонии. Пониженное содержание протромбина в крови у больных крупозной пневмонией было выявлено В. Ю. Иоффе. Автор полагает, что викасол следует ввести в комплексную терапию крупозных пневмоний. Число больных, обследованных автором, невелико (10—20), поэтому для окончательных выводов необходимо дальнейшее изучение вопроса.

При кровотечениях на почве язвенной болезни. Викасол рекомендуется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки со склонностью к кровоточивости, если содержание протромбина в крови понижено. Применение викасола способствует более быстрому восстановлению нормальной концентрации протромбина в крови. В тех случаях, когда восстановление протромбинового показателя крови происходит медленно, у больных большей частью имеется сопутствующее язвенной болезни поражение печени.

При заболеваниях печени. При болезни Боткина у большинства больных наблюдается снижение протромбинового показателя крови, в некоторых случаях до 50%. Степень снижения протромбинового показателя находится в прямом соответствии с тяжестью заболевания. При тяжелых формах болезни Боткина выявляется более низкий протромбиновый показатель крови. В случаях легкой и средней тяжести заболевания применение викасола устраняет в течение суток или несколько позднее явления К-гиповитаминоза и, таким образом, способствует восстановлению нормального содержания протромбина в крови; при тяжелых формах заболевания этот процесс идет крайне медленно, так как, по-видимому, у больных страдает протромбинообразовательная функция печени, и до восстановления этой функции печени применение викасола является малоперспективным.

В наблюдениях, проведенных Ф. А. Абдурахмановым, было выявлено пониженное содержание фибриногена у большинства больных болезнью Боткина, что автор связывает с недостатком витаминов В₁ и К у больных. Применение упомянутых витаминов способствовало повышению содержания фибриногена в крови у больных и позволило ему рекомендовать витамины В₁ и К с ле-

чебной целью при болезни Боткина. Автором получен положительный эффект в результате применения викасола.

При болезни Боткина у детей наблюдается гипопротромбинемия, причем степень ее соответствует тяжести заболевания (А. В. Мазурин). Автор предлагает для суждения о функциональной протромбинообразовательной способности печени применять викасол перорально, однократно в дозе 10 мг. Через 6 часов после введения викасола протромбиновый показатель повышается у большинства больных и достигает нормы. Отсутствие этой реакции, сохранение или понижение протромбинового показателя указывает на тяжесть заболевания.

Применение викасола парентерально и перорально при механической желтухе в большинстве случаев является эффективным, так как задержка желчи и непоступление ее в кишечник затрудняет всасывание витамина К и ведет к явлениям К-гиповитаминоза. И при данном заболевании благоприятное действие наблюдалось в тех случаях, когда механическая желтуха не сопровождается поражением печеночной паренхимы и нарушением функциональной способности печени.

При хроническом алкоголизме отмечалось заметное нарушение протромбинообразовательной функции печени, причем степень ее нарушения зависит от срока и интенсивности злоупотребления алкоголем и в известной мере от перенесенных ранее заболеваний печени. Введение викасола не стимулирует протромбинообразовательную функцию печени у большинства этих больных. Стойкая гипопротромбинемия является показателем нарушения обмена витамина К.

При циррозах печени содержание протромбина в крови понижено. Терапевтическое действие викасола могло быть обнаружено только у тех больных, у которых функциональная способность печени была в значительной мере сохранена. У остальных больных содержание протромбина в крови оставалось без изменений.

У больных гелиотропным гепатитом наблюдаются различные проявления геморрагического диатеза: кровотечения из носа, десен, реже подкожные кровоизлияния, маточные и желудочные кровотечения, иногда гематурия и кровохарканье. Из 93 обследованных больных у 52 были явления геморрагического диатеза. Почти у всех больных было понижено содержание протромбина в крови

(А. М. Горшкова). После двукратного введения викасола у большинства больных повышалась концентрация протромбина в крови и сокращалось время свертывания крови и длительность кровотечения. Однако витамин К оказался эффективным только в случаях незначительного нарушения функциональной способности печени. Автор считает, что динамическое исследование протромбина крови, а также его изменений после введения викасола может служить ценным показателем тяжести течения гелиотропного гепатита, и рекомендует викасол для лечения этих больных. При гемолитической желтухе содержание протромбина в крови не изменено, а применение викасола не показано.

При заболеваниях кишечника. При хронических заболеваниях кишечника (хроническая дизентерия) сравнительно часто наблюдается гипопротромбинемия. Этот факт может быть объяснен рядом причин. Прежде всего хронические заболевания кишечника ведут к изменениям со стороны печени, иногда достаточно серьезным, что может нарушить протромбинообразовательную функцию печени. Кроме того, при хронических заболеваниях кишечника наблюдаются воспалительные изменения слизистой, дискинезии кишечника, что затрудняет всасывание витамина К. Применение викасола в большинстве случаев успешно ликвидировало явления гипопротромбинемии за исключением случаев с сопутствующими тяжелыми поражениями печени.

В клинических наблюдениях обнаружено, что викасол оказывает благоприятное действие на течение дизентерии у детей, способствуя быстрой нормализации стула, заживлению эрозий и язв в кишечнике, а также повышая сниженные показатели протромбина крови при острых формах дизентерии. Следует учесть антибактериальное действие викасола на дизентерийных микробов (Е. Н. Голикова). Викасол также применялся в различные сроки после лечения антибиотиками, при острой форме дизентерии через 5—9 дней, при острой с затяжным течением и хронической — через 39—95 дней (Е. Н. Голикова и соавторы). Викасол применялся перорально в количестве 3—5 мг 3 раза в сутки и в клизмах по 10 мг на 10 мл дистиллированной воды один раз в сутки в течение 10 дней. Дети до 3 лет получали всего 19 мг, а старшего возраста — до 25 мг викасола. Каких-

либо
солом
аппети
ускоря
Ав
способ
божде
певтич
шечной
битель
Кандид
ся и дл
выделе

В на
лых бол
что уро
дение в
мализац
24 часов

Отме
витами
(И. И. М

При
рожде
геморраг
в крови
человека
более сни
даемые
Прием бе
содержан
ление гем
жизни р
чинает
мальному

Для
у новоро
филактич
денных в

Целес
викасола
сти с цел
у новоро

либо отрицательных явлений в результате лечения викасом не наблюдалось, наоборот, у детей улучшался аппетит, повышалась активность, у некоторых больных ускорялась прибавка в весе.

Авторы приходят к выводу, что применение викасола способствует восстановлению нормального стула и освобождению организма от дизентерийных микробов. Терапевтические дозы викасола приводят к нормализации кишечной флоры, часто подавляемой антибиотиками, и губительно действуют на дрожжеподобные грибки из рода Кандида. Применение викасола в клизмах рекомендуется и для санации кишечника при длительном бацилловыделении дизентерийных микробов (Е. Н. Голикова).

В наблюдениях, проведенных С. М. Рыссом на взрослых больных хронической дизентерией, было выявлено, что уровень протромбина у этих больных понижен, и введение викасола в количестве 30 мг в сутки ведет к нормализации содержания протромбина в крови и течение 24 часов.

Отмечены положительные результаты при лечении витамином К запора на почве атонии кишечника (И. И. Матусис).

При геморрагических диатезах у новорожденных. У новорожденных наблюдаются иногда геморрагические диатезы. Содержание протромбина в крови у новорожденных обычно ниже, чем у взрослого человека, и оно в первые 3 дня жизни младенца еще более снижается. С этим, по-видимому, связаны наблюдаемые у новорожденных незначительные геморрагии. Прием беременными перед родами витамина К повышал содержание в крови протромбина и предупреждал появление геморрагий (Plum, Dam). К концу первой недели жизни ребенка содержание протромбина в крови начинает возрастать и постепенно приходит к нормальному.

Для профилактики внутричерепных кровоизлияний у новорожденных рекомендуется широко проводить профилактическую К-витаминизацию рожениц и новорожденных в первые дни их жизни.

Целесообразно также профилактическое применение викасола беременными на последнем месяце беременности с целью предупреждения геморрагического диатеза у новорожденных.

В хирургической практике и при других заболеваниях. Викасол широко используют при капиллярных кровотечениях, после ранений или хирургического вмешательства, в предоперационном и послеоперационном периодах, при геморроидальных кровотечениях, длительных носовых кровотечениях, при маточных ювенильных и предклимактерических кровотечениях, при тромбопенической пурпуре и геморрагических диатезах у взрослых.

Положительное действие витамина К при оперативном вмешательстве (резкое или значительное снижение кровоточивости тканей) подтверждается многими исследованиями. Витамин К может быть использован с профилактической целью перед кесаревым сечением.

Викасол оказывал положительное действие на вяло заживающие кровоточащие раны, ускоряя их заживление. При язвенных стоматитах и при некротических процессах на почве тяжелых ожогов, отморожений и пролежней введение витамина К сопровождалось терапевтическим эффектом.

При септическом процессе наблюдаются иногда геморрагии на почве гипопротромбинемии; эти геморрагии быстро ликвидируются назначением препаратов витамина К.

Викасол следует применять при явлениях гипопротромбинемии и кровоточивости, возникающих при передозировке антикоагулянтов (дикумарин и др.) в качестве специфического антагониста.

Изучается целесообразность применения витамина К при лучевой болезни.

При гингивитах и пародонтозе. Эффективность комплексной терапии с викасолом у больных, страдающих гингивитом и пародонтозом, нашла подтверждение в работах Р. С. Подиос и С. А. Стафорандовой. Викасол применялся перорально, а также местно в виде аппликаций раствора викасола или ротовых ванночек. Комплексная терапия, включавшая викасол, оказалась значительно эффективнее, чем без викасола (грязелечение, оксигенотерапия, риваноловые аппликации и др.).

При коклюше. Имеются наблюдения, указывающие на терапевтический эффект, получаемый при парентеральном введении витамина К больным коклюшем (Lecoq, Faria, Fashena и др.). Введение небольших доз

витамина К устраняло пароксизм кашля; у 90% больных получен хороший результат (цит. по С. М. Рыссу).

Применение витамина К противопоказано больным с повышенной свертываемостью крови.

Лечебные дозы и препараты витамина К

Викасол вводится перорально или внутримышечно. Перорально викасол принимается в виде порошка, таблеток. Для внутримышечных инъекций используются ампульные препараты викасола в виде 1% раствора препарата, приготовленного на стерильном изотоническом растворе хлористого натрия. Суточная доза викасола для взрослого при приеме перорально составляет 15—30 мг, для внутримышечного введения — 10—15 мг. Для детей дозы уменьшаются соответственно возрасту от 2 до 15 мг.

Викасол назначают 3—4 дня подряд, после чего делают перерыв на 4 дня и снова повторяют курс лечения продолжительностью 3—4 дня. Суточную дозу можно разделить на 2—3 приема.

Роженицам дают викасол перорально, тотчас по прибытии в родильный дом, по назначению врача в количестве 15—30 мг. Если роды через 12 часов не наступили, эту же дозу вводят повторно; через 24 часа, если роды не наступили, вводят еще раз викасол. Для новорожденных при введении перорально суточная доза составляет 2—4 мг.

Действие викасола проявляется достаточно быстро: при введении перорально — через 12—18 часов; при внутримышечном введении — через несколько часов.

Для применения в медицинской практике выпускается синтетический препарат викасола.

Таблетки викасола должны быть белого цвета, вкус сладкий с выраженным привкусом горечи, свойственным викасолу, без запаха. Вес одной таблетки 0,5 г; содержание викасола 15 мг в одной таблетке. Срок хранения препарата 1 год при температуре не выше 18° и относительной влажности не выше 60%.

Для парентерального применения викасол выпускается в запаянных ампулах в 1% растворе.

Витамин U

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В капустном соке, согласно исследованиям Cheney, содержится фактор, обладающий противоязвенным действием. Этот антиэрозийный фактор, или антиулкус-фактор. Cheney предложил назвать витамином U (первая буква от латинского слова *ulcus*), химическая природа которого с настоящего времени остается неизвестной.

Витамин U термолабилен и инактивируется при окислении; разрушается при длительном воздействии света и воздуха. При сушке и охлаждении мало теряет свои свойства. Содержание витамина U в капусте белокочанной и цветной и в других овощах колеблется в зависимости от многих причин: условий выращивания (влияния инсоляции, температуры и влажности воздуха, состава почвы и др.), способов выращивания, консервирования и др. отмечено, что летом при большой инсоляции его содержится в овощах, фруктах и зелени больше, чем поздней осенью.

Препарат витамина U изготовлен в Советском Союзе из свежей капусты, которую после измельчения подвергали прессованию под давлением 100—150 атм.; отжатый таким способом капустный сок фильтровали, а затем в нем растворяли молочный сахар из расчета 1:1 (по отношению к сухому остатку чистого капустного сока). Приготовленный раствор сушили в специальной распылительной сушилке при температуре 140—150° до образования порошка. Полученный таким способом порошок имеет желтый или светло-коричневый цвет, характерный запах (зависящий от наличия сернистых соединений), очень гигроскопичен и легко растворяется в воде. Растворы порошка имеют запах, свойственный свежей капусте.

Поскольку витамин U в химически чистом виде не выделен, стандартизация препарата производится биологическим методом — введением препарата через рот крысам с экспериментальной язвой желудка. По скорости заживления язвы судят об активности препарата витамина U. Химический метод стандартизации препарата заключается в определении в нем серы, поскольку имеется предположение, что активным действующим началом капустного сока является метилметионинсульфоний. Однако эта последняя концепция является спорной и отвергается некоторыми исследователями, так как кормление метилметионинсульфонием не дало положительного результата при язвенной болезни; во всяком случае эти соединения метионина не отождествляются с витамином U (Bersin и др.). Предполагают, что витамин U находится в растительных и животных жирах и не относится к витаминам группы B.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Исследования Cheney на цыплятах с экспериментально полученной при помощи особой диеты и цинкофена пенетрирующей, пептической язвой желудка показали, что введение им капустного сока препятствовало развитию язв желудка (Cheney). В другом опыте на морских свинках с экспериментальной язвой желудка, полученной путем введения животным гистамина, было показано, что сок свежей капусты быстро излечивает гистаминную язву желудка или при добавлении к пище сока капусты язвы не возникали, несмотря на введение животным гистамина.

На основании этих наблюдений Cheney пришел к выводу, что пищевой фактор, содержащийся в капусте, очевидно, необходим для сохранения нормальной слизистой желудочно-кишечного тракта, в частности, что он поддерживает резистентность слизистой оболочки желудка к переваривающему действию желудочного сока. Cheney предполагал, что недостаток витамина U у человека зависит от отсутствия или низкого содержания его в пище или же недостаточность его может быть вызвана изменениями в метаболизме, например при нарушениях функции печени. С этих позиций язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

могла бы расцениваться как U-гипо- или U-авитаминоз. Другим выводом автора является предположение, что если причиной возникновения язвенной болезни является недостаток витамина U, то это означает, что рецидивы заболевания будут происходить, пока в диете не будет содержаться в достаточном количестве витамин U. На основании этих теоретических предпосылок автор считает необходимым профилактическое лечение витамином U постоянно тех больных, которые подвержены частым рецидивам.

Наблюдения Cheney были развиты в исследованиях Adami и Businco, отметивших увеличение гистамина в крови больных язвенной болезнью больше чем в 50% случаев. Значительное количество гистамина содержалось также и в желудочном соке больных. После оперативного лечения этих больных гистаминемия снижалась. В тканях язвенного дефекта гистамина содержалось больше, чем в непораженных. Весной и осенью содержание гистамина в организме обычно повышается. Adami и Businco получили препарат натурального капустного сока, который оказал защитное действие в отношении экспериментальной гистаминной язвы желудка у морской свинки. По мнению авторов, применение препарата капустного сока имеет большое в практическом отношении преимущество, так как использование сока свежей капусты для получения эффекта требует значительных количеств сока, примерно 1 л в день на больного.

При гистологическом исследовании желудка морских свинок, леченных суспензией капустного сока, было подтверждено, что она может защитить слизистую от изъязвления, действуя в основном как умеритель отека и гиперемии, а также препятствуя развитию трофических нарушений при введении гистамина.

Механизм благоприятного влияния витамина U на слизистую оболочку желудка и кишечника можно объяснить не только его антигипо- или антиавитаминозной активностью, но и другими свойствами, например его антигистаминным или антиаллергическим действием, возможно, тиреостатическим действием (и через эндокринные железы на центральную нервную систему). Вполне вероятно, что эти свойства связаны с положительным влиянием витамина U на функции печени, часто нарушенные при язвенной болезни (Т. А. Ташев).

Изложенные экспериментальные данные и теоретические предпосылки явились основанием для проведения клинических испытаний витамина U в виде свежего капустного сока или препаратов из капусты, а также других овощей.

Содержание витамина U в продуктах

Витамин U, по литературным данным, содержится в овощах и фруктах, больше всего в капусте и значительно меньше в моркови, помидорах, листовых зеленых овощах, бананах, клубнике. По-видимому, этот фактор имеется и в других сырых продуктах, например в молоке и яйцах.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Изучение терапевтической эффективности применения витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при язвенном колите, гастродуодените, хроническом холецистите, холелитиазе проводится рядом ученых. Вопрос этот находится еще в стадии изучения, и полученные данные имеют часто противоречивый характер.

Наибольшее число исследований провел Cheney, который сообщил о благоприятных результатах лечения более чем 200 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки соком свежей капусты. К комплексному лечению (постельный режим, анальгетики, седативные, антиспазматические средства типа белладонны и щелочи) добавляли витамин U в виде свежего капустного сока в количестве 1 л в день (4 раза по 250 мл). Другая группа больных подвергалась такому же лечению, но без дополнения капустного сока. В группе, получавшей капустный сок, период лечения был на треть короче, чем у контрольной.

Friedrich с сотрудниками назначали больным язвенной болезнью желудка таблетки, в состав которых, кроме 150 мг экстракта капусты, входили висмут, углекислая магнезия, молочный сахар, тальк и ванилин. Наблюдения проводили на амбулаторных и стационарных больных. Результаты были неодинаковые, так как в стационаре находились больные с более тяжелыми формами

заболевания. В условиях стационара не было отмечено преимуществ при лечении дополнительно витаминном U по сравнению с обычными методами лечения. Причина, возможно, заключалась, по мнению авторов, в том, что вкус и запах первоначально изготовленных таблеток были неприятными и больные неохотно ими пользовались. Более 10% больных не переносили препарат из-за неприятного запаха. Вновь изготовленные таблетки были лишены этого неприятного вкуса и хорошо переносились. Эти новые таблетки применялись в амбулаторных условиях, и был отмечен благоприятный эффект непосредственного лечения, а также при обследовании больных через год после проведенного лечения. Число обострений заболевания среди этих больных на протяжении года составило всего 8,6%.

Мігопов и сотрудники отметили благоприятный эффект при лечении 23 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Больным в течение 3 недель перед тремя приемами пищи давали сырую мелко нарубленную капусту (150—200 г) с соком свежей капусты (200 мл) или только свежий капустный сок; применяли также порошок из капусты, сваренный в стакане воды в виде супа. С первых дней лечения, по данным авторов, боль и изжога исчезли, улучшился аппетит и общее состояние больных; все больные прибавили в весе и у них улучшились другие клинические показатели. Однако симптом ниши к концу 3-й недели лечения исчез только у 8 больных из 23.

В наблюдении Ferkowitz, Lamynska через 3 недели лечения витамином U симптом ниши не обнаруживался у 85% больных, причем благоприятный эффект был не только при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, но и при гастродуоденитах, холецистопатии и воспалительных процессах толстой кишки.

Strehler и Hunziger полагают, что эффективность лечения витамином U менее выражена у больных язвенной болезнью желудка; хорошие результаты получены при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки даже при длительном предшествующем течении заболевания.

Strehler предлагает больным язвенной болезнью давать чистый капустный сок или же в смеси с соком моркови, сельдерея, помидоров, картофеля и др. в течение

20 дней
полагая,
благоприятно
желудка
противостоит
известно
лу капуст
рующее
кофактор
По мнению
мин U не
нормаль
венной п
ном U.
Влиян
секреции
Г. Голбов
ляется си
ристалти
держание
соке введ
состояние
кислая от
капустный
секреции.
нецелесоо
ях с выра
ливает ки
фект дости
с нормо-
реции при
рос, целес
двенадцат
именно у э
повышенна
дочного со
Вместе
болезни дв
раженный
лезни желу
лудка знач
цатиперстн
пониженной

20 дней по 1 л (4 раза в день по 250 мл перед едой), полагая, что соки разных овощей содержат вещество, благоприятствующее регенерации слизистой оболочки желудка и кишечника. Автор подчеркивает, что природа противоязвенного вещества — витамина U — остается неизвестной; метилметионин неидентичен активному началу капустного сока, но, по-видимому, оказывает регулирующее влияние на функции печени и является важным кофактором, способствующем лечению язвенной болезни. По мнению Strehler, нет оснований считать, что витамин U необходим для нормальной функции печени, но нормальная функция печени, очевидно, является существенной предпосылкой для успешного лечения витамином U.

Влияние капустного сока на состояние желудочной секреции и перистальтики изучалось Х. Браилски и Г. Голбовым. Авторы указывают, что капустный сок является сильным возбудителем желудочной секреции и перистальтики кишечника. У больных с повышенным содержанием свободной соляной кислоты в желудочном соке введение капустного сока усиливает гиперацидное состояние и они плохо переносят лечение (усиливается кислая отрыжка, изжога); при пониженной кислотности капустный сок способствует нормализации желудочной секреции. Т. А. Ташев также считает, что капустный сок нецелесообразно применять при гиперацидных состояниях с выраженными явлениями гастрита, так как он усиливает кислую отрыжку; лучший терапевтический эффект достигается при лечении капустным соком больных с нормо-, гипо- и анацидным состоянием желудочной секреции при язвенной болезни. В этой связи возникает вопрос, целесообразно ли лечить больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки капустным соком, так как именно у этих больных чаще, чем у других, наблюдается повышенная секреция и повышенная кислотность желудочного сока.

Вместе с тем Strehler подчеркивает, что при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки имеется более выраженный терапевтический эффект, чем при язвенной болезни желудка, хотя известно, что язвенная болезнь желудка значительно чаще, чем язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки протекает при нормальной и пониженной кислотности желудочного содержимого.

Малоубедительными представляются наблюдения Вонапоті и сотрудников, лечивших 19 больных язвенной болезнью высушенным экстрактом капустного сока в пилюлях по 0,5 г 3—4 раза в сутки за полчаса до еды на протяжении 20 дней. У 9 больных кислотность желудочного содержимого понизилась, а у 10 — повысилась. Авторы рекомендуют при лечении язвенной болезни применять капустный сок, морковный, салатный в комбинации с яблочным пюре и из клубники и бананов.

Doll и Pygott своими наблюдениями не подтвердили эффективность лечения больных язвенной болезнью желудка капустным соком. Одна группа больных, помимо лечения, получала ежедневно 1 л капустного сока, другая группа, служившая контролем, капустного сока не получала и подвергалась обычному лечению. Существенной разницы в результатах лечения обеих групп не получено. Из 24 больных язвенной болезнью, получавших капустный сок, ниша уменьшилась только у 11 больных в течение 16—24 дней, а чаще — через месяц.

В обзоре иностранной литературы, опубликованной до 1960 г., Е. М. Вермель подытожил общее число больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, леченных витамином U. Общее число больных превысило 500 человек. Из указанного числа больных у трети было отмечено излечение, у трети значительное субъективное и объективное улучшение и у трети больных эффект был слабый или отсутствовал. Е. М. Вермель расценивает эти показатели как положительные и полагает, что применение витамина U при язвенной болезни является перспективным методом. Вместе с тем отмечается, что препарат витамина U еще далеко не совершен, а «клиническая сторона вопроса не вышла еще за пределы предварительных наблюдений». Эффективность лечения витамином U, очевидно, связана с рядом моментов — содержанием в препарате (или капустном соке) витамина U, общим состоянием больного, тяжестью заболевания, наличием осложнений язвенной болезни, сопутствующими заболеваниями и др. Существенное значение имеет, естественно, размер язвенного дефекта и особенно его глубина. Витамин U стимулирует главным образом регенерацию слизистой оболочки, поэтому он эффективен при поверхностных язвах, поражающих сли-

зистую оболочку, и менее эффективен при глубоких язвах, проникающих в подслизистый и мышечный слой.

Л. Я. Скляревский показал высокую эффективность витамина U при лечении 83 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Больные получали по 1—2 чайные ложки сухого препарата капустного сока, разведенного перед употреблением в полстакане воды комнатной температуры, 3—4 раза в день на протяжении месяца. Автор отмечает, что уже в первые дни приема препарата у больных уменьшались или прекращались боли, улучшалось общее состояние. Не было отмечено влияния витамина U на содержание общей и свободной соляной кислоты в желудочном содержимом. Полное рубцевание язвы с исчезновением симптома ниши наблюдалось у 62 больных и уменьшение размера ниши у 11 больных. Автор полагает возможным рекомендовать применение препарата витамина U в виде сухого сока белокочанной капусты в лечебной практике.

В литературе имеются указания, что концентраты капустного сока и высушенный капустный сок в виде порошка являются более эффективными с точки зрения их лечебного действия, чем нативный свежий сок, полученный из капусты.

Препараты витамина U испытывались также при язвенном колите инфекционной этиологии, при хронических холециститах, холелитиазисе (вне периода обострения) и при хроническом гепатите.

Учитывая разноречивость приведенных данных о результатах клинического изучения витамина U, сравнительно небольшой клинический материал в наблюдениях большинства авторов, можно сделать вывод о целесообразности продолжения клинических испытаний этого витамина для уточнения показаний к его применению и разработки методов получения более совершенных препаратов.

Витамин А

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В 1909 г. Stepp установил, что пища, обычно обеспечивавшая нормальное развитие мышей, теряет свои питательные свойства, если из нее экстрагировать спиртом и эфиром какие-то неизвестные вещества. Добавление к пище этого экстракта восстанавливало нормальные свойства пищи, McCollum и Davies, а затем Osborne и Mendel показали, что у молодых крыс, находящихся на искусственно составленной пищевой смеси, останавливается рост; добавление к этой смеси сливочного масла восстанавливает рост. Osborne и Mendel выделили из сливочного масла активное начало, обеспечивающее рост животных; McCollum и Davies установили, что это вещество относится к неомыляемой фракции сливочного масла и назвали его «растворимый в жирах А-фактор». Drummond назвал этот фактор витамином А.

В дальнейшем Steenbock обнаружил, что в ряде растительных продуктов (морковь, тыква, томаты и др.) содержатся красновато-желтые пигменты каротина или близкие к нему пигменты, называемые каротиноидами, обладающие А-витаминной активностью в организме животных. Моог выявил, что каротин является биологическим предшественником витамина А, так называемым провитамином, который в организме животных и человека превращается в витамин А.

Каротин в чистом виде представляет собой темно-красные или оранжево-красные кристаллы с блестящим металлическим оттенком, без запаха. Каротин растворяется в жирах и растворителях жиров (хлороформ, бензол, эфир и др.) и не растворим в воде. Препараты каротина чувствительны к кислотам и окислителям, но стойки

к щелочам. Кристаллы каротина при соприкосновении с воздухом окисляются и теряют свою биологическую активность. Каротин устойчив к воздействиям высокой температуры, но в отсутствие кислорода. Сам каротин не обладает свойствами витамина А.

Устойчивость витамина А и каротина, содержащихся в пищевых продуктах, значительно выше, чем препаратов этого витамина.

Витамин А получен синтетическим путем в 1937 г. Витамин А в чистом виде представляет собой бледно-желтые игольчатые кристаллы, не растворимые в воде при комнатной температуре, но хорошо растворимые в жирах и большинстве органических растворителей жиров (эфир, бензин, хлорпикрин, ацетон и др.). Витамин А чувствителен к окислителям и в растворе разрушается кислородом при обычной температуре. Витамин А в среде без кислорода устойчив к высокой температуре и переносит нагревание до 120° без понижения активности. Химическая формула витамина А $C_{20}H_{30}O$.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Многие вопросы, касающиеся физиологического действия витамина А и его роли в организме, еще недостаточно изучены. В частности, очень мало известно о путях, которыми витамин А оказывает влияние на течение обменных процессов в тканях.

Влияние на процесс роста. Витамин А стимулирует процесс роста. Он способствует ассимиляции пищевых веществ органических и неорганических. В экспериментах было показано, что прирост животных увеличивается с повышением дозы витамина А (или каротина). Недостаток витамина А в пищевом рационе вызывает остановку роста.

Влияние на окислительные процессы. Витамин А и каротин принимают активное участие в происходящих в организме окислительных процессах, так они способны активировать молекулярный кислород. Витамин А и каротин ускоряют окисление субстрата кислородом воздуха. Предполагают, что витамин А и каротин образуют с кислородом перекиси, которые в свою очередь отдают кислород субстрату (Н. А. Троицкая, С. Д. Балаховский).

Влияние на обмен белков. В исследованиях, проведенных К. М. Леутским, показано, что имеется глубокая взаимосвязь между витамином А и обменом нуклеиновых кислот. Повышается содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты у животных, лишенных витамина А в течение продолжительного срока. При еще более длительном сроке пребывания животных на такой диете в тканях, богатых нуклеиновыми кислотами, уменьшается содержание рибонуклеиновой кислоты. При введении витамина А в избыточном количестве (А-гипервитаминоз) изменения в обмене нуклеиновых кислот имеют противоположный характер: снижается уровень дезоксирибонуклеиновой кислоты и повышается содержание рибонуклеиновой кислоты (К. М. Леутский).

Витамин А влияет на некоторые процессы обмена белков. При недостатке витамина в эпителиальной ткани происходит замещение мукопротеидов клетки кератином. Следовательно, витамин А обеспечивает соответствующие обменные процессы и предохраняет клетки от такого замещения. Ороговение кожи при А-витаминной недостаточности связано с изменением в количественном соотношении между серусодержащими аминокислотами — метионином и цистином: при ороговении количество цистина увеличивается, а метионина остается без изменений. Увеличение содержания цистина сопровождается явлениями метаплазии и кератинизации эпителия эпидермиса и слизистой оболочки трахеи и бронхов (А. О. Натансон). Витамин А влияет на синтез гликокола и способствует выведению из организма некоторых токсичных для организма соединений, например бензойной кислоты (Meunier и др.).

Отмечено также, что синтез белка нарушается при недостаточности витамина А, снижается содержание альбуминов в сыворотке крови, а также α - и β -глобулинов и повышается уровень γ -глобулинов (З. К. Леутская).

По данным А. А. Душейко, содержание в сыворотке крови α -глобулинов почти не меняется; остальные сдвиги в белковых фракциях совпадают с результатами, полученными З. К. Леутской.

Следовательно, причиной различных изменений в организме при недостаточности витамина А является, по-видимому, нарушение некоторых процессов синтеза белка.

Влияние на обмен холестерина. Длительное введение в эксперименте больших доз витамина А вызывает повышение содержания холестерина в крови у людей и у экспериментальных животных, а также в тканях (Lasch, Wendt). Schettler и сотрудники наблюдали гиперхолестеринемию после введения больших доз витамина А. Авторы полагают, что это связано с поступлением в кровь холестерина из различных органов, где он накапливается (печень, мозг и др.), а не с усиленным синтезом холестерина.

В клинических наблюдениях ряд авторов (М. В. Бавина, А. С. Гасанов и др.) показал, что витамин А существенно не влияет на содержание холестерина в крови. При введении витамина А не было обнаружено изменений в течении патологического процесса в аорте у кроликов с экспериментальным холестериновым атеросклерозом (И. А. Мясникова).

В наблюдениях на старых курах (в возрасте 3—4 лет) с экспериментальным атеросклерозом получен выраженный антисклеротический эффект (макроскопический и химический) в результате применения 10 мг препарата витамина А (пальмитата) ежедневно перорально в течение 78 дней, а в другой группе — 7 мг в течение 96 дней. Была отмечена нормализация содержания холестерина, фосфатидов и общих липидов крови и уменьшение числа и величины атеросклеротических изменений в аорте. При введении одновременно витаминов А и Е наблюдалось более интенсивное удаление из аорты нейтрального жира, фосфатидов и холестерина (Weitzel и сотрудники).

Приведенные исследования указывают, что существует взаимосвязь между обменом липидов и витамином А.

Влияние на углеводный обмен. Витамин А способствует повышению содержания и фиксации гликогена в печени, а также в мышцах и миокарде. Предполагают, что витамин А действует косвенно, активируя синтез гормонов надпочечников и, таким образом, повышая образование гликогена.

По данным Wolf и др., нарушение синтеза глюкокортикоидных гормонов при А-авитаминозе у крыс влечет за собой расстройства процессов гликогенеза.

При недостаточности витамина А содержание гликогена в печени значительно снижается и не наблюдается существенных отклонений его уровня в мышцах

(Е. Н. Любович). Таким образом, витамин А участвует в регуляции обмена углеводов в организме.

Влияние на функции желез внутренней секреции. Витамин А оказывает влияние также на функции некоторых желез внутренней секреции. Так, чрезмерное или недостаточное поступление в организм витамина А ведет к изменениям щитовидной железы, указывающим на понижение ее функции (Н. Б. Луцюк). Щитовидная железа у морских свинок и кроликов способствует образованию витамина А из каротина. Повышенная функция щитовидной железы вызывает усиление образования витамина А из каротина; пониженная функция этой железы влечет за собой уменьшение образования витамина А из каротина (Е. А. Португальская).

Тесная взаимосвязь существует также между витамином А и синтезом гормонов надпочечников (К. М. Лутский). Было установлено, что при А-витаминной недостаточности понижается содержание дезоксикортикостерона в надпочечниках у подопытных животных (крыс), уменьшается выделение 17-кетостероидов с мочой. Имеются данные о связи витамина А с синтезом половых стероидных гормонов (Maueg, Truant). Предполагают, что при А-витаминной недостаточности вследствие изменений в обмене холестерина нарушается его использование для синтеза андрогенов.

Влияние на развитие иммунитета. Существенна роль витамина А в повышении сопротивляемости организма к инфекциям, в развитии иммунитета и повышении фагоцитарной активности лейкоцитов. В ряде случаев, как полагают, недостаток витамина А в пище способствовал развитию инфекционных заболеваний—эпидемическим вспышкам, что, вероятно, связано со снижением общей реактивности организма. Наиболее существенно также, что А-витаминная недостаточность снижает резистентность (защитно-барьерные функции) слизистых оболочек глаз, дыхательных путей, пищеварительного канала, мочевыводящих путей и др. к внедрению инфекции. У детей, умерших от кори (А. О. Натансон) и от дизентерии (А. Т. Петряева), было обнаружено пониженное содержание витамина А в печени. В эксперименте изучена взаимосвязь между обменом витамина А у животных и туберкулезной инфекцией (Л. Г. Лепня).

Было по-
шает расхо-
не только
шей, но и е
жание каро-
лезная ин-
на А в кро-
В крови
отмечено з
на А и кар-
со здоровь
на А из к
туберкулез

Влиян
Многие ис-
для повы-
дования п
А-витами-
в темноте.

Всасывани

Больша
переходит
сывается в
ника, выд-
10—12%.
роль игра-
Желчные
водораств-
стенкой к
окислению
(Bernhard,
желчного
и всасыва-
наблюдени
ственно п
в этом слу-
шается.

Желчн
витамина
при этом
которые м
20 с. м

Было показано, что туберкулезная инфекция повышает расход витамина А в организме животных, причем не только расходуется витамин А, поступающий с пищей, но и его запасы в печени. Понижено также содержание каротина в крови и печени. Чем тяжелее туберкулезная интоксикация, тем меньше содержится витамина А в крови и в печени.

В крови больных костно-суставным туберкулезом отмечено значительное понижение содержания витамина А и каротина, в среднем на 36—39% по сравнению со здоровыми людьми. Вместе с тем биосинтез витамина А из каротина пищи у больных костно-суставным туберкулезом не нарушен.

Влияние на остроту зрения в темноте. Многие исследователи изучали и применяли витамин А для повышения сумеречного зрения у людей. Исследования позволили авторам прийти к выводу, что А-витаминизация пищи повышает остроту зрения в темноте.

Всасывание и обмен

Большая часть поступающего с пищей витамина А переходит без изменений из желудка в кишечник и всасывается в основном в верхнем отрезке тонкого кишечника, выделение его с калом составляет не более 10—12%. В процессе всасывания витамина А важную роль играет желчь, в особенности желчные кислоты. Желчные кислоты образуют с витамином А и каротином водорастворимые соединения, которые всасываются стенкой кишечника. Желчные кислоты препятствуют окислению витамина А и каротина в кишечнике (Bernhard, Ritzel). У больных, страдающих закупоркой желчного протока, желчь не поступает в кишечник и всасывание витамина А прекращается. Аналогичные наблюдения проведены на животных, у которых искусственно прекращено поступление желчи в кишечник; в этом случае всасывание витамина А полностью нарушается.

Желчные кислоты способствуют диспергированию витамина А и каротина в водноколлоидные растворы; при этом образуются частицы размером 40—100 мμ, которые могут проникать через стенку кишечника, про-

пускающую коллоидные частицы размером до 500 мμ. Это было подтверждено при использовании препаратов витамина А, подвергшихся мелкой дисперсии, у больных с заболеваниями печени и желчного пузыря, сопровождавшимися прекращением поступления желчи в кишечник. Следовательно, воднодисперсные и эмульгированные растворы всасываются лучше, чем масляные растворы витамина А.

После всасывания в ворсинках кишечника наступает реэстерификация витамина А.

Всасывание каротина происходит так же, как витамина А, в основном в верхнем отделе тонкого кишечника. Часть каротина при прохождении через стенку кишечника превращается в витамин А; кроме того, такое превращение происходит в печени, легких, коже и других органах.

Для всасывания витамина А необходимо, чтобы с пищей одновременно поступали жиры. При отсутствии жиров всасывание витамина А резко снижается; добавление к такой пище жиров в количестве 5% восстанавливает всасывание витамина А.

Всасывание каротина зависит также от вида продукта, в котором он содержится, и способа его кулинарной обработки. Так, лучше усваивается каротин, содержащийся в шпинате, чем находящийся в моркови. По данным Virtanen и Kreula, при введении с пищей крупнотертой моркови 95% содержащегося в ней каротина выделяется с калом; при введении мелкотертой моркови выделение каротина с калом понижается до 80%. Добавление к мелкотертой моркови оливкового масла снижает выделение каротина до 30—50%. Прием пищи повышает всасывание витамина А; при приеме витамина А натощак и без последующего приема пищи понижается интенсивность всасывания витамина А.

При нарушении функции тонких кишок (например, при энтерите или энтероколите) может нарушаться всасывание витамина А и каротина.

При всасывании в кишечнике молекула масляного раствора эфира витамина А подвергается сначала гидролизу эфира витамина А с образованием витамина А-спирта, далее диспергированию при помощи желчных кислот и, наконец, всасыванию и реэстерификации в кишечных ворсинках.

Эфир витамина А поступает по лимфатическим путям в кровь. Часть витамина А, очевидно, идет также через систему воротной вены в печень. (А. О. Натансон).

Всосавшийся в тонком кишечнике витамин А поступает в печень, где депонируется. Из печени витамин А поступает в кровь, где он содержится главным образом в виде спирта и в соединении с белком. Предполагают, что витамин А и каротин связаны в крови человека с β -глобулинами, окисленные формы витамина А и каротина — с α -глобулинами. Связь витамина А с β -глобулинами предохраняет витамин от окисления молекулярным кислородом и обеспечивает перенос его кровью в различные ткани (Г. В. Троицкий и Л. С. Тарасова).

Подвергаясь в процессе обмена различным изменениям, витамин А выделяется из организма с мочой в виде воднорастворимых продуктов его расщепления и обмена.

Выделение витамина А с мочой. У здорового человека витамин А с мочой не выделяется и появление его в моче говорит о серьезном нарушении в обмене веществ. Экскреция витамина А с мочой была обнаружена у больных хроническим нефритом и нефрозом, крупозной пневмонией, циррозом печени, злокачественными новообразованиями, обтурационной желтухой и у некоторых больных острыми и хроническими инфекциями. Больше всего витамина А выделяется при крупозной пневмонии (до 3000 ИЕ в сутки) и заболеваниях почек. Выделение витамина А с мочой наблюдалось также у больных сифилисом, при некоторых заболеваниях кожи, а также в послеоперационном периоде. Причины выделения витамина А с мочой при некоторых патологических состояниях неясны. Высказано предположение, что это явление связано с нарушением функции ретикуло-эндотелиальной системы. Выделение витамина А сопровождается всегда содержанием в моче белка, с которым витамин связан.

Содержание витамина А в крови у здоровых людей. Относительным показателем состояния обмена витамина А в организме может служить определение содержания витамина А и каротина в крови.

По данным обследования различных групп населения в СССР, у здоровых людей уровень витамина А в крови колеблется в пределах 140—180 ИЕ (в 100 мл), или 42—54 μ в 100 мл (К. И. Брацлавская).

По другим данным (Э. М. Буртнек и З. В. Даболин), содержание витамина А в крови у здоровых людей колеблется в более значительных пределах — от 35 до 110 γ в 100 мл. Содержание каротина в крови зависит от количества его в пище и колеблется у здоровых людей от 80 до 210 γ в 100 мл.

У грудных детей концентрация витамина А в крови более низкая, чем у взрослых, 50—80 ИЕ, или 15—24 γ в 100 мл (Bencze). По другим данным, среднее содержание витамина А в крови у детей в возрасте до 3 лет составляет $24,38 \pm 4,8$ γ в 100 мл; каротина — соответственно $81,32 \pm 32,08$ γ в 100 мл (Н. С. Козлова). Содержание витамина А в крови новорожденных составляло $10,58 \pm 0,58$ γ на 100 мл (Чжу Уй-фэнь).

При обследовании содержания витамина А в крови у здоровых людей 20—24-летнего возраста в условиях Заполярья с пребыванием от 1 года до 4 лет были получены разноречивые данные. По уровню содержания витамина А в сыворотке крови все обследованные лица могут быть распределены на четыре группы. В первой группе содержание витамина А в крови колебалось от 25 до 38 γ в 100 мл, т. е. показатели, относительно близкие к норме. В остальных трех группах показатели были в большей степени снижены. Во второй группе содержание витамина А составило 15—25 γ в 100 мл крови; в третьей — 5—15 γ и в четвертой — 0—5 γ в 100 мл крови (В. Н. Александров).

Содержание витамина А в крови у больных. У большинства больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки содержание витамина А снижено и составляет 7—31 γ в 100 мл крови. Во время консервативного лечения у значительного большинства больных содержание витамина А в крови повышается в 2—3 раза, а в некоторых случаях даже в 4 раза по сравнению с исходными данными (Э. М. Буртнек, З. В. Даболин).

Содержание витамина А в крови в процессе лечения понизилось у нескольких больных, у которых, кроме язвенной болезни, было установлено сопутствующее поражение печени.

Пониженное содержание витамина А в крови у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки отмечает и М. Я. Билюк.

Наруше
болезнью
рушение
ции витам
по сравнен
Наибол
наблюдает
витамины
(Meуег и
на А в кро

Пониже
в крови и
введении
резко пов
ется. Уров
резко сни
ющих забо
ком содер
блюдаютс

Таким
в крови по
ет считать
цию витам
содержани
как прояв
тансон).

Выде
выделяет
в предела
или препа
витамина
особенно
данными
и выделе
ния этого

Содерж
локе. С
ребенка
локе. В
витамина
раз бол
держани
от 18 до

Нарушение обмена витамина А у больных язвенной болезнью выявлено также Ш. Э. Каменецким. Это нарушение проявилось в изменении «кривой» концентрации витамина А в крови после нагрузки этим витамином по сравнению с «кривой» здоровых людей.

Наиболее низкая концентрация витамина А в крови наблюдается у больных циррозом печени. Часто этот витамин совсем не определяется в крови у больных (Меуер и соавторы). Уменьшается содержание витамина А в крови также при болезни Боткина.

Пониженное содержание витамина А и каротина в крови имело место у детей, больных коклюшем. При введении препарата витамина А содержание его в крови резко повышается, а содержание каротина не изменяется. Уровень витамина А и каротина в крови особенно резко снижается с развитием осложнений и сопутствующих заболеваний во все периоды коклюша. При низком содержании витамина А в крови чаще всего наблюдаются осложнения (Н. С. Козлова).

Таким образом, показатели содержания витамина А в крови подвержены значительным колебаниям. Следует считать наиболее близкой к нормальной концентрации витамина А в крови в пределах 30—60 γ в 100 мл; содержание ниже 20 γ в 100 мл крови расценивается как проявление А-витаминной недостаточности (А. О. Натансон).

Выделение витамина А с калом. Витамин А выделяется с калом у человека (также у животных) в пределах 2—10% от количества введенного с пищей или препаратами этого витамина. Некоторое количество витамина А разрушается в пищеварительном тракте, особенно в толстых кишках. Поэтому, даже располагая данными о количестве витамина А, введенного с пищей и выделенного с калом, нельзя судить о степени усвоения этого витамина.

Содержание витамина А в женском молоке. Существенное значение для развития грудного ребенка имеет содержание витамина А в женском молоке. В первые дни жизни ребенок пополняет запасы витамина А за счет молозива, которое содержит в 5—10 раз больше этого витамина, чем женское молоко. Содержание витамина А в женском молоке колеблется от 18 до 44 γ в 100 мл, а каротина — от следов до 400 γ

в 100 мл. При снижении содержания витамина А и каротина в пище наблюдается быстрое уменьшение содержания их в женском молоке (З. С. Графская).

Потребность в витамине А и содержание его в продуктах

Суточная потребность в витамине А составляет у детей до года 0,5 мг; 1—7 лет—1 мг; 7—16 лет и юношей и девушек от 16 до 22 лет—1,5 мг; у кормящих женщин—2 мг витамина А (или 6 мг каротина). Взрослый человек должен получать 1,5 мг витамина А (или 4,5 мг) каротина. Одна треть потребности должна быть обеспечена продуктами, содержащими витамин А, две трети — продуктами, содержащими каротин. Следует учесть, что А-витаминная активность каротина в 3 раза меньше активности витамина А.

Лицам, нуждающимся по характеру своей работы в повышенной остроте зрения, в том числе в сумерки, а также в умении различать цветовые сигналы (например, летчикам, паровозным машинистам, шоферам, снайперам и др.), рекомендуется вводить с пищей повышенное количество витамина А. Рабочим на производствах, где может иметь место раздражение слизистой оболочки глаз, верхних дыхательных путей и др., также показано повышенное потребление витамина А.

Имеются указания на повышение потребности в витамине А при рентгеновском облучении. В опытах на животных было показано, что после облучения содержание в печени витамина А уменьшается (Bennet и др.). Большие дозы витамина А задерживали смерть мышей, подвергнутых облучению летальной дозой рентгеновых лучей (Langhoff, Schenke).

Потребность в витамине А возрастает при инфекционных болезнях. Заболевания печени могут вести к потерям содержащегося в ней витамина А, что обуславливает повышенную потребность в этом витамине больных; в некоторых случаях (например, при задержке желчевыделения) эту потребность целесообразно удовлетворять путем введения водноколлоидных и диспергированных препаратов витамина А.

Витамин А содержится в продуктах животного происхождения. В растительных продуктах содержится

каротин. Желто-красный цвет моркови и оранжево-желтая окраска абрикосов зависят от красящих веществ (растительных пигментов), к числу которых относится и каротин.

В табл. 18 приведены данные, характеризующие содержание витамина А в пищевых продуктах.

Таблица 18

Содержание витамина А и каротина в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание каротина в мг на 100 г продукта	Пищевые продукты	Содержание каротина в мг на 100 г продукта
Рыбий жир тресковый	38	Абрикосы свежие . . .	2
Печень крупного рогатого скота	30	Томат-паста (в жестяных банках)	1,3
Печень свиная	12	Баклажанная икра (в жестяных банках) . .	1,3
Петрушка	10	Яйца	1,2
Перец красный (сладкий, горький)	10	Масло сливочное и топленое	1,2
Крапива	10	Горошек зеленый . . .	1,0
Морковь красная . . .	9	Сыры жирные	0,9
Абрикосы сушеные . . .	5	Сливки, сметана . . .	0,6
Шпинат	5	Абрикосы, компот (в жестяных банках)	0,5
Перец фаршированный (консервы)	4	Горошек зеленый (в жестяных банках) . .	0,5
Томаты красные	2	Томатный сок (в бутылках)	0,5
Шпинат-пюре (в жестяных банках) . . .	2	Молоко коровье . . .	0,1

Примечание. 1 мг витамина А составляет 3300 ИЕ витамина А. 1 ИЕ А-витаминной активности соответствует 0,3 γ витамина А. При перечислении количества каротина на витамин А принято условно соотношение 3:1, т. е. 3 мг каротина соответствуют 1 мг витамина А.

ТОКСИЧНОСТЬ

Витамин А токсичен; при длительном применении избыточных доз витамина А необходимо учитывать возможность развития побочных явлений, что следует расценивать как явления А-гипервитаминоза.

В эксперименте на животных наблюдались различные проявления А-гипервитаминоза в виде кахексии, кровоизлияний в слизистые оболочки и другие ткани, выпадение волос, ломкость костей, дегенеративных изменений в ряде внутренних органов.

У человека наблюдается острый и хронический А-гипервитаминоз. Токсической дозой, вызывающей острое отравление, является 1 000 000 ИЕ витамина А и больше. Острый А-гипервитаминоз характеризуется сильной головной болью, тошнотой, рвотой, сонливостью, раздражительностью и ограниченным или общим шелушением кожи. В некоторых случаях поражение кожи характеризуется эксфолиативным шелушением всего кожного покрова, «сползающего, как перчатка» (Е. В. Пославский и З. Г. Богаткина).

Хроническая интоксикация наблюдается при продолжительном ежедневном приеме витамина А в количестве 200 000 ИЕ и более. При хронической интоксикации может наблюдаться диарея, потеря аппетита, гиперестезия, экзофтальмия, помутнение роговицы, увеличение печени (М. Ф. Мережинский, Л. Н. Черкасова). Может развиваться гипопротромбинемия, нарушение обмена аскорбиновой кислоты, внутренние и наружные кровоизлияния.

Особенно чувствительны к большим дозам витамина А дети. При приеме ежедневно витамина А в дозе 100 000 ИЕ наблюдались явления хронической интоксикации у детей. При приеме этой дозы у ослабленных детей может наступить и острая интоксикация (А. О. Натансон). Явлений А-гипервитаминоза, связанных с употреблением в больших дозах каротина, не наблюдалось, и, по-видимому, каротин не обладает токсическим действием.

Чувствительность к большим дозам витамина А неодинакова у разных людей. В то время как некоторые реагируют недомоганием на дозу 40 000 ИЕ витамина А, т. е. в 8 раз превышающую гигиеническую дозу 5000 ИЕ, другие переносят без каких-либо жалоб дозу, в 20 раз превышающую нормальную. Вопрос этот подлежит дальнейшему изучению.

Ввиду наблюдавшихся токсических явлений в результате применения больших доз витамина А превышение рекомендуемых дозировок нецелесообразно.

А-АВИТАМИНОЗ

Отсутствие витамина А в пище ведет к тяжелому заболеванию всего организма, проявляющемуся в снижении всех обменных процессов. При А-авитаминозе наблюдается остановка роста, падение веса, общее истощение; понижение обмена в различных тканях (эпителиальные, железистые и др.) ведет к различным патологическим изменениям: ороговению эпителиальной ткани, понижению секреции слезных, слизистых и других желез. При А-авитаминозе прекращается нормальная функция эпителия слезных желез, в результате развивается сухость глаз, что ведет к заболеванию, известному под названием ксерофтальмия.

Прогрессирование процесса может привести к размягчению и некрозу роговицы — кератомалиции. Кроме уменьшения отделения слезной жидкости, выявлено изменение качественного ее состава и свойств: понижается содержание лизоцима и падают бактерицидные свойства, что благоприятствует развитию инфекции глаз. Дальнейшее развитие заболевания может привести к полной потере зрения.

Ороговение эпителия кожи и слизистых оболочек ведет к их сухости и повышенному слущиванию поверхностных слоев эпителия. Замещение специализированного эпителия примитивным создает благоприятные условия в смысле увеличения проницаемости эпителиального барьера для различных патогенных микробов, что косвенно влечет за собой понижение сопротивляемости различным инфекциям. В экспериментах было установлено, что на диете, лишенной витамина А, сопротивляемость животных вызванной искусственно инфекции гораздо ниже, чем у животных, получающих обычную пищу.

Ороговение эпителия выводных протоков слюнных и слизистых желез и изменение деятельности клеток самих желез ведут к сухости слизистой полости рта, что способствует развитию стоматита вследствие понижения сопротивляемости слизистой различным инфекциям. Аналогичным образом изменения в слизистой оболочке мочевых путей ведут к воспалению лоханок и мочевого пузыря; изменения слизистой дыхательных путей — к бронхиту, слизистой желудочно-кишечного тракта — к гастритам и колиту и т. д.

А-витаминоз отражается на состоянии нервной системы — нарушается мышечная координация. Понижается функция щитовидной железы.

Образование камней в мочевых и желчных путях может быть связано с А-витаминной недостаточностью, так как изменения в слизистой оболочке этих органов способствуют образованию камней. При А-витаминной недостаточности задерживается процесс образования тромбоцитов, что ведет к тромбопении.

На почве А-авитаминоза (и А-гиповитаминоза) возникают изменения в обмене, которые ведут к нарушениям зрительных восприятий и проявляются снижением остроты зрения в сумерки, особенно в темноте (гемералопия, или куриная слепота). При переходе из освещенного помещения в затемненное человек, страдающий этим заболеванием, очень плохо видит и проходит много времени (значительно больше, чем у здорового человека), прежде чем он начинает различать в темноте очертания предметов. Такая медленная адаптация к изменившимся условиям освещения характерна для состояний А-витаминной недостаточности, хотя может быть вызвана и другими причинами.

При изучении причин возникновения гемералопии было установлено, что сетчатка глаза содержит в значительном количестве витамин А. В воспринимающих концевых аппаратах зрительного нерва, палочках, находится сложное белковое вещество — зрительный пурпур, или родопсин, состоящий из соединений белка с витамином А. Зрительный пурпур разлагается под действием света с освобождением витамина А. Чем сильнее освещение, тем больше распадается зрительного пурпура, в результате чего понижается чувствительность глаза к восприятию света. В темноте происходит восстановление зрительного пурпура, и свободный витамин А связывается с белком, зрительный пурпур восстанавливается, что способствует повышению чувствительности сетчатки к восприятию слабых световых раздражений. При недостатке витамина А синтез зрительного пурпура затруднен, задерживается, это ведет к снижению зрения в темноте. Из изложенного становится понятным, почему недостаток витамина А не сказывается на зрительном восприятии при ярком освещении.

Таким образом, А-авитаминоз не может рассматриваться как местное заболевание глаз, кожи или слизистых, а должен расцениваться как заболевание организма в целом, на фоне которого возникают отдельные клинические симптомы как частные проявления общей А-витаминной недостаточности.

Лечение А-авитаминоза. Витамин А показан и эффективен прежде всего при всех заболеваниях, связанных с явлениями А-витаминной недостаточности. Витамин А показан при заболеваниях, сопровождающихся поражением эпителиальных покровов слизистых оболочек кожи, дыхательных, желчных, мочевых путей и др.

А-ГИПОВИТАМИНОЗ

Явления А-витаминной недостаточности начинаются с симптомов А-гиповитаминоза. При этом состоянии наблюдается падение аппетита, похудание, быстрая утомляемость, повышенная восприимчивость к различным инфекционным заболеваниям, понижение остроты зрения в темноте. При длительном недостатке или отсутствии в пище витамина А или каротина развиваются явления А-авитаминоза. Разграничение между состояниями А-гиповитаминоза и А-авитаминоза в ряде случаев бывает затруднено, так как по существу это разные стадии развития одного и того же процесса А-витаминной недостаточности.

Явления А-гиповитаминоза могут быть выявлены путем изучения способности человека адаптироваться к восприятию зрительных ощущений в темноте; в зависимости от скорости адаптации можно в известной мере судить о наличии явлений А-витаминной недостаточности; для этой цели применяется прибор — адаптометр.

При введении витамина А или каротина все явления А-гиповитаминоза обычно постепенно ликвидируются.

ГИПЕРКАРОТИНЕМИЯ

При употреблении в пищу больших количеств овощей, содержащих каротин (например, моркови), иногда наступает гиперкаротинемия, проявляющаяся в желтой или оранжевой окраске кожи (особенно ладоней) и связанная с отложением в коже каротина.

Это состояние называется ксантозом кожи, или псевдожелтухой. Пигментация кожи начинается с ладоней и носогубных складок, а затем может распространиться по всему телу; склеры, однако, остаются неокрашенными, что позволяет дифференцировать гиперкаротинемию от желтухи при нарушении пигментной функции печени или от механической желтухи. Гиперкаротинемия не сопровождается явлениями интоксикации и постепенно проходит после прекращения потребления продукта, богатого каротином.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При тиреотоксикозе. Имеющиеся данные о терапевтическом эффекте при использовании витамина А в качестве антагониста тироксина при тиреотоксикозе в дальнейшем не были подтверждены в ряде исследований. По данным Ногват и Мавег недостаток витамина А (наряду с недостатком йода) способствует развитию зоба. Витамин А можно использовать для лечения данного заболевания. Однако, ввиду наличия активных препаратов, угнетающих функцию щитовидной железы (метилтиоурацил, радиоактивный йод и др.), применение витамина А целесообразно в комбинации с этими препаратами.

При поражениях и болезнях кожи. Отмечено благоприятное влияние витамина А на образование грануляционной ткани и заживление ран. Такое действие 1% мази с витамином А установлено при повреждениях кожи и свежих ранениях. Препараты витамина А и каротина используют и при ожогах.

Терапевтический эффект наблюдается в основном при заболеваниях кожи, вызванных нарушениями в рогообразовании при различных формах гиперкератоза и дискератоза. Витамин А испытывался с хорошим результатом в комплексной терапии у больных фолликулярным дискератозом (болезнь Дарье), красным волосатым лишаем (болезнь Девержи), вульгарным и врожденным ихтиозом, кератодермией ладоней и подошв, а также при других гиперкератозах (В. А. Арутюнов, Е. И. Гурвич и др.). В ряде наблюдений (Davidson, Sobel и др.) отмечена успешность лечения больных с вульгарными угрями. Frederik и Becker применяли

водные растворы витамина А при лечении 350 больных с угрями. В 10% случаев наблюдалось выздоровление и в 46% — улучшение. Рекомендуются длительное лечение витамином А (1—2 месяца) и в больших дозах (20 000—200 000 ИЕ в сутки). В дальнейшем показано поддерживающее лечение небольшими дозами витамина А. Имеются сведения о положительном действии витамина А при себорейном дерматите, себорейной экземе, старческом кератозе, красной волчанке, вульгарной пузырчатке, пигментной ксеродерме, гнездной плешивости, туберкулезе кожи (Л. Н. Машкиллейсон).

При инфекционных заболеваниях. Способность витамина А повышать сопротивляемость организма инфекционным заболеваниям проявляется, по видимому, в основном в тех случаях, когда в организме имеется недостаточность в этом витамине. Имеются данные о благоприятном действии витамина А при кори, пневмонии, послеродовом сепсисе, дизентерии и других заболеваниях. Учитывая изменения в слизистой оболочке дыхательных и других путей, понижающие резистентность этой оболочки к инфекциям, испытывалось профилактическое действие витамина А к так называемым простудным заболеваниям (грипп, катар верхних дыхательных путей и др.).

При отсутствии А-гиповитаминоза эффекта в результате применения витамина А не наблюдалось. С. М. Рысс рекомендует с целью повышения защитно-барьерных функций слизистой оболочки применять перорально или местно витамин А при воспалительных процессах слизистой носоглотки, дыхательных путей (трахеит, бронхит, бронхопневмония), а также воспалительных и эрозивно-язвенных поражениях слизистой желудка и кишечника.

Otto и Kiwi предлагают применять витамин А при гриппозных пневмониях для более быстрого восстановления мерцательного эпителия бронхов, повреждающегося при гриппе.

Применение витамина А при заболеваниях печени. У больных эпидемическим гепатитом включение витамина А в комплексную терапию приводило к нормализации адаптации (О. С. Радбиль). Понижение темновой адаптации наблюдалось и при циррозах печени; в тяжелых случаях этого заболевания

введение витамина А не улучшало показателей адаптации.

При гипертонической болезни. Спорным является вопрос о целесообразности применения одного из препаратов витамина А — цитраля — при гипертонической болезни. Отмеченный благоприятный эффект при использовании данного препарата при гипертонии, особенно связанной с климаксом (Ф. И. Литвак), не был подтвержден в дальнейших исследованиях в отношении самого витамина А (И. А. Мясникова, М. В. Бавина). Отмечено значительное повышение почечного кровотока и клубочковой фильтрации у больных гипертонической болезнью при введении на протяжении 20—30 дней витамина А (Taylor и др.).

При атеросклерозе. До настоящего времени не получено убедительных доказательств положительного действия витамина А на течение атеросклероза у человека. При лечении витамином А больных атеросклерозом не было отмечено какой-либо зависимости между уровнем холестерина в крови, а также уровнем β -глобулина как до, так и после применения витамина А. Не было установлено также какого-либо отрицательного влияния на состояние (субъективное и объективное) больных (В. П. Выговский).

Выявленная тенденция к нормализации общего белка крови, как и некоторых белковых фракций, служит автору основанием для вывода о целесообразности дальнейшего изучения витамина А как возможного антисклеротического препарата.

При глазных болезнях. Витамин А нашел применение в терапии глазных болезней, вызванных А-витаминной недостаточностью (ксерофтальмия, кератомалиция, гемералопия), и некоторых других заболеваний глаз.

Применение парентерально больших доз витамина А (50 000—100 000 ИЕ) улучшает течение пигментного ретинита (Л. А. Черкес и др.); у больных расширяется поле зрения и несколько повышается темновая адаптация. Острота зрения не улучшается. Для поддержания указанных результатов необходимо проводить повторные курсы лечения через 1—1½ месяца.

При конъюнктивитах, поражениях роговицы, кератитах используется препарат цитраль, являющийся произ-

водным витамина А в виде водно-спиртового раствора. Применяется по 1—2 капли в конъюнктивальный мешок; обладает противовоспалительным и болеутоляющим свойствами.

При оксалурии. По данным Б. А. Шмуклер, введение витамина А прекращало или уменьшало выпадение в моче осадка оксалатов.

Лечебные дозы и препараты витамина А

Лечебные суточные дозы составляют при гемералопии 10 000—25 000 ИЕ, при ксерофтальмии дозу увеличивают до 50 000—100 000 ИЕ, при кожных симптомах — 100 000 ИЕ. Детям назначают с лечебной целью 5000—10 000 ИЕ на прием и до 20 000 ИЕ в сутки.

Каротин назначают в дозах втрое больших, чем витамин А, так как 3 мг каротина соответствуют по активности 1 мг витамина А.

Витамин А концентрат получается из жиров печени морского зверя и рыб, готовится методом молекулярной дистилляции, содержит 100 000 ИЕ витамина А в 1 мл концентрата.

Витамин А концентрат нестойк и легко окисляется под воздействием кислорода воздуха и минеральных веществ. Выпускается во флаконах по 10 мл. В 1 мл препарата содержится около 45—47 капель; следовательно, в одной капле примерно 2100—2200 ИЕ витамина А. Витамин А концентрат готовится также из синтетического витамина А. Этот препарат лишен неприятного запаха рыбьего жира.

Драже с витамином А изготавливается из концентрата витамина А. Вес 1 драже 1 г, в котором содержится 3300 ИЕ витамина А.

Рыбий жир витаминизированный добывается из тресковых рыб, усатых китов, дельфинов, тюленей, обогащается витаминами А и D₂, предназначается для медицинских целей. Содержание витамина А в витаминизированном жире составляет 500 ИЕ в 1 г; содержание витамина D₂ — 100 ИЕ в 1 г. Цвет жира светло-желтый (китовый до желтого). Запах и вкус, свойственные данному виду жира, без прогорклости и посторонних привкусов и запахов. Жир должен быть совершенно прозрачный, без посторонних включений, не дающий

осадка. Применяется в качестве источника витаминов А и D с профилактической целью по чайной ложке в день (или 4 г в день), что составляет примерно 400 ИЕ витамина D₂ и 2000 ИЕ витамина А.

Натуральный рыбий жир добывается из печени трески, содержит в 1 г 300—350 ИЕ витамина А и 30 ИЕ витамина D. Можно применять в обычных дозировках по чайной, десертной и столовой ложке, учитывая низкое содержание в нем витамина D.

Хранить рыбий жир следует в хорошо закупоренной посуде в прохладном месте.

Екорофталмол — смесь равных частей рыбьего жира и персикового масла. Выпускается в ампулах. Содержит витамин А. Препарат применяется при скрофулезных заболеваниях глаз, гемералопии, ожогах и других поражениях глаз. Вводится внутримышечно взрослым от 1 до 3 мл, детям и подросткам до 16 лет по 1 мл. Курс лечения состоит из 10—15 инъекций. При кератоконъюнктивитах и ожогах глаз екорофталмол назначают по 2—3 капли в конъюнктивальный мешок 3—4 раза в день.

Каротин — масляный препарат каротина, получаемый в результате переработки растений (морковь, тыква и др.), содержащих каротин. Для получения масляного препарата каротина применяется пищевое рафинированное масло. Препарат содержит 2—2,5 мг каротина в 1 мл. Расфасовывается во флаконы из темного стекла емкостью до 100 мл.

Каротон — водноколлоидный раствор каротина. Применяется в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства для ускорения заживления поврежденной конъюнктивы и роговицы. Используется также местно при ожогах кожи, вяло заживающих язвах, ранах, при воспалительных процессах слизистой оболочки носа, полости рта и др. Применяют в виде капель, примочек и компрессов. Выпускается во флаконах по 5 мл и ампулах по 1 мл.

Витадерм — мазь, содержащая масляный раствор каротина и эвкалиптовое масло. Применяется при ожогах, отморожении, трещинах сосков у кормящих женщин, хронических язвах голени.

Водорастворимые препараты витамина А изготавливаются в виде эмульсий и сухих препаратов.

Эти препараты имеют хороший вкус, стойки при хранении. Могут быть использованы для детского питания, лечения больных, у которых по характеру заболевания нарушается всасывание жира, а также для обогащения пищевых продуктов.

Цитраль — препарат по своему строению сходен с боковой цепью молекулы витамина А. Желтоватая маслянистая жидкость, не растворимая в воде, с запахом лимона. Используется в виде водно-спиртового раствора (1:100). Применяют в глазной практике при кератитах, конъюнктивитах по 1—2 капли. Оказывает болеутоляющее и противовоспалительное действие. Используется также при гипертонической болезни по 10—20 капель 1% спиртового раствора 2—3 раза в день.

Фармакологическим комитетом рекомендованы для применения следующие препараты витамина.

Рыбий жир в желатиновых капсулах для профилактических и лечебных целей, в одной капсуле — 1,4 г препарата.

Аксерофтола ацетат (витамин А) в масле в ампулах, в 1 мл по 25 000, 50 000 и 100 000 ИЕ (для лечебных целей).

Аксерофтола ацетат — раствор в масле по 100 000, 200 000 и 300 000 ИЕ в 1 г (для лечебных целей).

Аксерофтола пальмитат — раствор в масле (витамин А — пальмитат) в 1 мл 100 000 ИЕ.

Витамин D

ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Открытие витамина D тесно связано с его антирахитическим свойством. Сначала это свойство приписывалось витамину A, но позднее установили, что ряд веществ, содержащихся в неомыляемой части жиров и масел (стеринов) после ультрафиолетового облучения приобретают антирахитические свойства. Эти вещества назвали провитаминами. Среди провитаминов оказался эргостерин, находящийся в значительном количестве в дрожжах и легко из них выделяемый; после ультрафиолетового облучения эргостерин превращается в витамин D. Позднее была выяснена химическая структура витамина D.

В настоящее время известен ряд веществ, обладающих D-витаминными свойствами. Их обозначают витаминами D₂, D₃, D₄, D₅. Практическое значение имеют только витамины D₂ и D₃, которые и используются в медицинской практике в виде двух близких по химической структуре и свойствам соединений.

Витамин D₂, кальциферол (или эргокальциферол), получается из извлеченного из дрожжей эргостерина под воздействием ультрафиолетового облучения. Эргостерин через ряд промежуточных, биологически неактивных продуктов превращается в антирахитическое кристаллическое вещество — витамин D₂.

Представление о механизме превращения эргостерина в кальциферол за последнее время изменилось. Один из промежуточных продуктов, возникающих при облучении эргостерина, биологически неактивный — провитамин D (проэргокальциферол) — при нагревании превращается в витамин D₂ (эргокальциферол). Возникает возможность реализации более рационального получения витамина D₂ из провитаминов, причем этот процесс бу-

дет разделен на два этапа, из которых только первый этап будет происходить при ультрафиолетовом облучении, а второй — при нагревании (В. П. Вендт).

Витамин D₂ хорошо растворим в жирах и растворителях жиров (хлороформ, бензол, эфир, уксусно-этиловый эфир, алкоголь, ацетон), не растворим в воде, устойчив к щелочам и к воздействию высокой температуры. Химическая формула эргостерина C₂₈H₄₄O.

Витамин D₃ образуется при ультрафиолетовом облучении находящегося в животных тканях 7-дегидрохолестерина, который входит в состав липоидов тела, в частности кожи; поэтому при облучении кожи солнечными лучами или кварцевой лампой содержащийся в коже 7-дегидрохолестерин превращается в витамин D₃, что используется в профилактике и в лечении рахита.

Витамин D₃ в чистом виде представляет собой кристаллическое вещество с физическими и химическими свойствами, очень близкими к витамину D₂. Витамин D₃ содержится также в жирах, получаемых из печени рыб и некоторых водных млекопитающих. В частности, он содержится в тресковом жире. Витамин D₃ (холекальциферол) получается также синтетически (В. П. Вендт).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Влияние на процесс костеобразования. Основная функция витамина D состоит в том, что он участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена в организме, в использовании кальция и фосфора и в образовании костей.

Витамин D способствует поддержанию постоянного уровня кальция в крови, повышает абсорбцию кальция в кишечнике из пищевых масс, улучшает также реабсорбцию фосфора в почечных канальцах. Было установлено, что у здоровых детей реабсорбция фосфора в почках составляет 82,5%; при начавшемся рахите снижается до 69%, а при тяжелой форме рахита падает до 34,8%.

При недостатке витамина D (из-за пониженной абсорбции кальция в кишечнике) уровень кальция в крови снижается, что вызывает увеличение продукции гормона паращитовидных желез, который угнетает реабсорбцию фосфора в почках и ведет к повышенному выведению

его с мочой. Витамин D способствует также усвоению магния.

Витамин D стимулирует синтез лимонной кислоты, участвует в кальцификации костей, чем также способствует костеобразованию. По литературным данным, витамин D понижает содержание щелочной фосфатазы в крови (Falcom).

Необходимо отметить, что нормальное формирование костного скелета происходит и при участии также витаминов C и A, повышающих синтетические процессы в скелете.

Влияние на эндокринную систему. Витамин D участвует в регуляции деятельности ряда желез внутренней секреции: гипофиза надпочечников, щитовидной и паращитовидной. Выше указывалось на наличие взаимосвязи между витамином D и гормонами паращитовидной железы. При D-витаминной недостаточности размеры паращитовидной железы увеличиваются, при введении больших доз витамина D объем и вес железы уменьшаются. Соответственно увеличивается и снижается продукция гормона этой железы.

При введении токсических доз витамина D благодаря повышению продукции тиреотропного гормона гипофиза стимулируется деятельность щитовидной железы, в результате чего повышается основной обмен.

По своему строению витамин D₂ близок к кортико-стероидным гормонам; имеются данные о стимулирующем его действии на корковое вещество надпочечников.

Образование витамина D в организме. Некоторое количество витамина D поступает в организм с пищей, однако главным источником витамина D является образование его в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей солнца с длиной волны 255—313 мμ (или искусственного источника ультрафиолетовых лучей, например кварцевой лампы). Эффект действия ультрафиолетовых лучей зависит от их интенсивности и продолжительности экспозиции. Весной и летом, когда количество солнечных лучей достаточно велико, организм человека при длительном пребывании вне закрытых помещений не испытывает недостатка в этом витамине. Но при малой интенсивности солнечных лучей (прямых или отраженных) или кратковременном пребывании под воздействием лучей солнца эндогенный синтез витами-

на D может оказаться недостаточным для удовлетворения потребности в нем организма; это наблюдается при частых туманах, при длительной сплошной облачности, при длительном пребывании в закрытых помещениях с искусственным освещением. В последнем случае используют специальные люминесцентные лампы с гигиеническим нормированным ультрафиолетовым излучением (для школ, интернатов, больниц, казарм, заводов и т. п.). Весьма перспективна организация специальных фотариев для облучения людей, профессия которых не позволяет им пользоваться в достаточной степени солнечным облучением (например, рабочие подземных шахт, рудников, метро и т. п.).

Влияние на обмен холестерина. Установлено, что введение витамина D₂, особенно в повышенных дозах (10 000 ИЕ в сутки), способствует более быстрому и значительному повышению холестерина и развитию холестеринового атеросклероза у кроликов. По данным М. В. Бавиной, витамин D₂ резко увеличивает липоидоз аорты, вызываемый введением кроликам холестерина, повышает уровень алиментарной гиперхолестеринемии.

Было отмечено, что у молодых кроликов степень гиперхолестеринемии и развитие атеросклеротического процесса в аорте были менее выражены, чем у старых кроликов. Не было замечено строгого параллелизма, между степенью гиперхолестеринемии и выраженностью липоидоза аорты: при одинаковом уровне холестеринемии наблюдалась различная степень атеросклеротических изменений в аорте. Введение только одного витамина D₂ (в дозе 10 000 ИЕ в сутки) при обычной растительной диете не вызывает отложения липидов в аорте и повышения содержания холестерина в крови. Однако у больных гипертонической болезнью длительное применение витамина D₂ в большинстве случаев повышало содержание холестерина в крови.

Влияние на артериальное давление. В эксперименте (Т. Г. Ефимова) было показано, что в результате длительного введения кроликам витамина D₂ (по 25 000, 50 000, 75 000 и 100 000 ИЕ каждые 3—4 дня в течение 80—180 дней) повышался уровень артериального давления на 30—100% по сравнению с исходной величиной. Сыворотка крови этих кроликов

оказывала в эксперименте гипертензивное действие. У кроликов отмечались существенные патологические изменения глазного дна: нечеткость границ зрительного нерва, извитые сосуды, узкие артерии. Полученные результаты в эксперименте и клинические наблюдения должны быть приняты во внимание при назначении по соответствующим показаниям витамина D₂ больным.

Всасывание и обмен

Витамин D, содержащийся в пище, абсорбируется в тонком кишечнике в присутствии желчных кислот и жиров. Концентрированные растворы витамина D всасываются относительно в меньшем проценте, чем растворы более слабой концентрации; имеет также значение степень дисперсности раствора: чем выше дисперсность раствора, тем лучше всасывается витамин.

Всосавшийся витамин D распределяется по органам и тканям тела (мозг, эритроциты, почки, кожа, кишечник и др.), он обладает способностью накапливаться в некоторых органах и тканях в больших количествах. Витамин D, синтезированный в коже и введенный с пищей, депонируется главным образом в печени и жировой ткани. Эти запасы могут быть в дальнейшем использованы на протяжении длительного времени для покрытия потребности в витамине D, когда эндогенное образование этого витамина не обеспечено условиями среды.

Для подтверждения факта депонирования витамина D в организме при введении его массивными дозами и в течение короткого срока было определено содержание витамина D в органах крыс, находившихся на рахитогенной диете и получавших витамин D разными методами (А. М. Хвуль). Крысы были разделены на три группы: первая получала массивные дозы в течение 3 дней, вторая — эти же дозы, но растянутые на 21 день, и третья не получала витамина D.

Через 25 дней от начала опыта определяли содержание витамина D в печени, коже, мышцах, стенке кишечника. В первой группе все крысы были активны, прибавляли в весе, рентгенография коленных суставов отклонений от нормы не установила. Содержание витамина D в печени и коже составляло 400—500 ИЕ на 1 г ткани. Во второй группе состояние крыс было хорошим,

но содержание в этих органах витамина D было 280—350 ИЕ на 1 г ткани. В стенках кишечника и мышцах в первой и второй группе одинаково были обнаружены только следы витамина D. В третьей группе крысы заболели тяжелым рахитом, и витамина D в органах не оказалось. Таким образом, в эксперименте подтверждается, что при введении массивных доз в течение короткого срока витамин D в больших количествах депонируется в органах и тканях, чем при введении того же количества витамина D, но в течение более длительного срока. Автор считает, что эти данные могут иметь практическое значение в терапии рахита.

Потребность в витамине D и содержание его в пищевых продуктах

Потребность ребенка, беременных и кормящих женщин в витамине D составляет не более 500 ИЕ¹ в сутки. В обычных условиях взрослым лицам не требуется вводить дополнительно витамин D, так как потребность в нем удовлетворяется за счет пищи и эндогенного синтеза под влиянием ультрафиолетового облучения.

В условиях Крайнего Севера, при работе без дневного света и в других случаях, когда нарушается эндогенный синтез вследствие недостаточности облучения, целесообразно вводить дополнительно препараты витамина D в небольших дозах (300—500 ИЕ в сутки).

Витамин D содержится почти исключительно в продуктах животного происхождения. Из растительных продуктов витамин D содержится в некоторых низших грибах (табл. 19).

ТОКСИЧНОСТЬ

Длительное введение избыточных доз витамина D₂ вызывает тяжелую интоксикацию в организме — явления гипервитаминоза. В эксперименте на животных D-гипервитаминоз проявляется в падении веса, гиперкальциемии, обызвествлении сосудов, прежде всего сердца и почек, развитии нефрита. На вскрытии обнаруживаются тяжелые склеротические изменения сосудов, некро-

¹ 1 ИЕ витамина D соответствует 0,025 γ химически чистого витамина D₂ (кальциферола).

Содержание витамина D в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Содержание витамина D в ИЕ на 100 г продукта	Пищевые продукты	Содержание витамина D в ИЕ на 100 г продукта
Сливочное масло зим- нее	40— 80	Угорь копченый . . .	5 000
Сливочное масло лет- нее	80—300	Навага	50—250
Молоко коровье цель- ное летнее	4— 10	Камбала тушка . . .	500—4000
Желток яйца (зимой)	140	Сельдь	1 500
Желток яйца (летом)	500	Треска тушка	500
Печень телянка	10	Печень трески	6 000
» коровы	44	Скумбрия	500— 700
» барана	16	Грибы	0—40
» свиньи	44	Женское молоко . . .	0,5

тические процессы в важнейших внутренних органах (печень, селезенка, сердце, легкие и др.). Следует подчеркнуть, что эти явления могут развиваться при отсутствии явных клинических симптомов заболевания.

В исследованиях, проведенных Б. А. Лавровым, с сотрудниками, было выявлено, что животные неодинаково реагируют на D-витаминную интоксикацию при одинаковых условиях наблюдения. Крысам вводили 50 000 ИЕ на 1 кг веса животного в течение 8½ месяцев или 80 000 ИЕ — 2½ месяцев. У одной группы животных развивалась анорексия, потеря веса, более выраженные гистологические признаки D-гипервитаминоза; авторы охарактеризовали эту подгруппу как «слабая». Другая подгруппа длительное время оказывала сопротивление токсическому воздействию витамина D₂; явления гипервитаминоза у нее были менее выражены. Эту подгруппу устойчивых животных авторы отнесли к группе «сильная»; наконец, третья подгруппа «слабейшая» обнаружила очень значительное истощение без анорексии и с выраженными морфологическими изменениями, характерными для D-гипервитаминоза.

Таким образом, применяя большие дозы витамина D₂, не следует ожидать во всех случаях одинаковой реакции. Это обстоятельство следует учесть при лечении

большими дозами витамина D₂. Причина столь различной реакции указанных подгрупп, по мнению авторов, связана с генетическими особенностями животных и различными типами их межклеточного обмена. Это различие смогло проявиться только на фоне полноценного питания.

В литературе имеются данные (Б. А. Лавров и Е. Л. Терентьева, Buchmann E. E.), что витамин D является, по-видимому, регулятором обменных процессов в цикле Кребса в организме. Физиологические дозы витамина D нормализуют и активизируют работу цикла, чрезмерно высокие дозы этого витамина нарушают работу цикла. Токсические дозы витамина D ведут к нарушению обменных процессов в цикле Кребса, затормаживая превращение лимонной кислоты в изолимонную, что приводит к накоплению в организме лимонной кислоты. Предполагается, что сильное торможение обменных процессов в цикле Кребса лежит в основе нарушения обменных процессов в организме, приводящих животное к смерти при D витаминном токсикозе.

Имеются наблюдения, показавшие, что массивные дозы витамина D₂ (80 000 IE ежедневно 14 дней), холестерина (по 3 г на 1 кг веса тела) или оба вещества вместе проявляют токсическое действие скорее и сильнее у крыс, содержащихся на диете, лишенной витамина А, по сравнению с животными, находящимися на нормальной диете. У животных наблюдалось поражение сосудов и паренхиматозных органов, сопровождавшееся значительным некрозом и обызвествлением артерий, особенно сосудов почек (Ж. Ницулеску, Л. Вассерман и С. Доминеску).

Защитное действие витаминов А, В₁ и других от интоксикации, при больших дозах витамина D₂ было установлено ранее С. Н. Мацко с сотрудниками.

У детей гипервитаминоз D проявляется симптомами потери аппетита, апатии, задержки в прибавлении веса (иногда и в падении веса), с рядом диспепсических явлений (рвота, понос), изменениями со стороны почек.

При приеме больших доз витамина D₂ у взрослых могут развиваться явления гипервитаминоза в виде слабости, анорексии, тошноты, изредка рвоты, головной боли; объективно отмечается сухость и шелушение кожи, изменение ее окраски (цвет серовато-желтый), учащение пульса, повышение артериального давления, расширение

границ сердца и приглушение тонов, мышечная гипотония; иногда субфебрильная температура. Показателем интоксикации, отражающейся на функции почек, служит появление в моче белка, в осадке — гиалиновых цилиндров, лейкоцитов, эритроцитов и солей кальция в большом количестве. При отмене или уменьшении дозы витамина D или перерыве в лечении эти явления обычно проходят. Лечение витамином D прекращают при плохой переносимости его. Одновременно больному назначают витамин A по 3—4 мг, витамин B₁ — по 10 мг, витамин B₂ — по 5 мг, витамин PP — по 30 мг, аскорбиновую кислоту — по 300 мг в сутки, а также внутривенные введения глюкозы, сернокислую магнезию внутримышечно и другую симптоматическую терапию. Пищевые продукты, богатые солями кальция (творог, сыр и др.), следует ограничивать. Показано обильное питье.

Применение одновременно с витамином D₂ витамина A и витамина B₁ снижает токсические явления, вызываемые витамином D₂, поэтому наряду с витамином D₂ следует назначать витамины A, C и группы B.

D-АВИТАМИНОЗ

При длительном недостатке в организме витамина D у детей (и некоторых животных) возникает заболевание, известное под названием рахита. Рахит раньше называли английской болезнью ввиду широкого распространения этого заболевания в Лондоне, где постоянные туманы поглощают ультрафиолетовые лучи солнца. Недостаток витамина ведет к нарушению костеобразования, расстройству функций нервно-мышечной системы и центральной нервной системы.

Основным наиболее характерным признаком рахита является нарушение превращения хрящевой ткани в костную в местах костеобразования вследствие снижения синтетических процессов в этих тканях. До развития признаков нарушения со стороны костного скелета у ребенка появляется ряд ранних симптомов — плохой аппетит, повышенная раздражительность, плаксивость, плохой сон, потливость, бледность кожи и т. д.

При D-авитаминозе нарушается минеральный обмен; значительно снижается содержание в костях солей каль-

ция и ф
кальция
18,2%.
тической
зультат
поддае
стей по
деформ
нице ре
ки»; пл
обретае
точно
(рис. 10

При
развития
частое п
дряблым
и метеор
также х

Дети
значител
заболева
исходов.

ция и фосфора. В норме кость содержит 66,3% солей кальция. При рахите содержание солей кальция падает до 18,2%. Соответственно возрастает хрящевая масса рахитической кости до 71,25% вместо 29,93% в норме. В результате костная ткань истончается, становится мягкой, поддается постепенно сгибанию. Кости нижних конечностей под тяжестью туловища гнутся и искривляются; деформируется грудная клетка; на костно-хрящевой границе ребер появляются утолщения — «рахитические четки»; плохо срастаются кости на темени; голова приобретает непропорционально большие размеры, недостаточно обызвествляются концы трубчатых костей (рис. 10).

При D-авитаминозе отмечается также нарушение развития зубов (появление молочных зубов опаздывает, частое поражение зубов кариесом). Мышцы становятся дряблыми, гипотоничными. Слабость мышц живота и метеоризм вызывают значительное увеличение его, что также характерно для рахита.

Дети, больные рахитом, отстают в общем развитии, значительно чаще подвержены детским инфекционным заболеваниям с более высоким процентом летальных исходов.

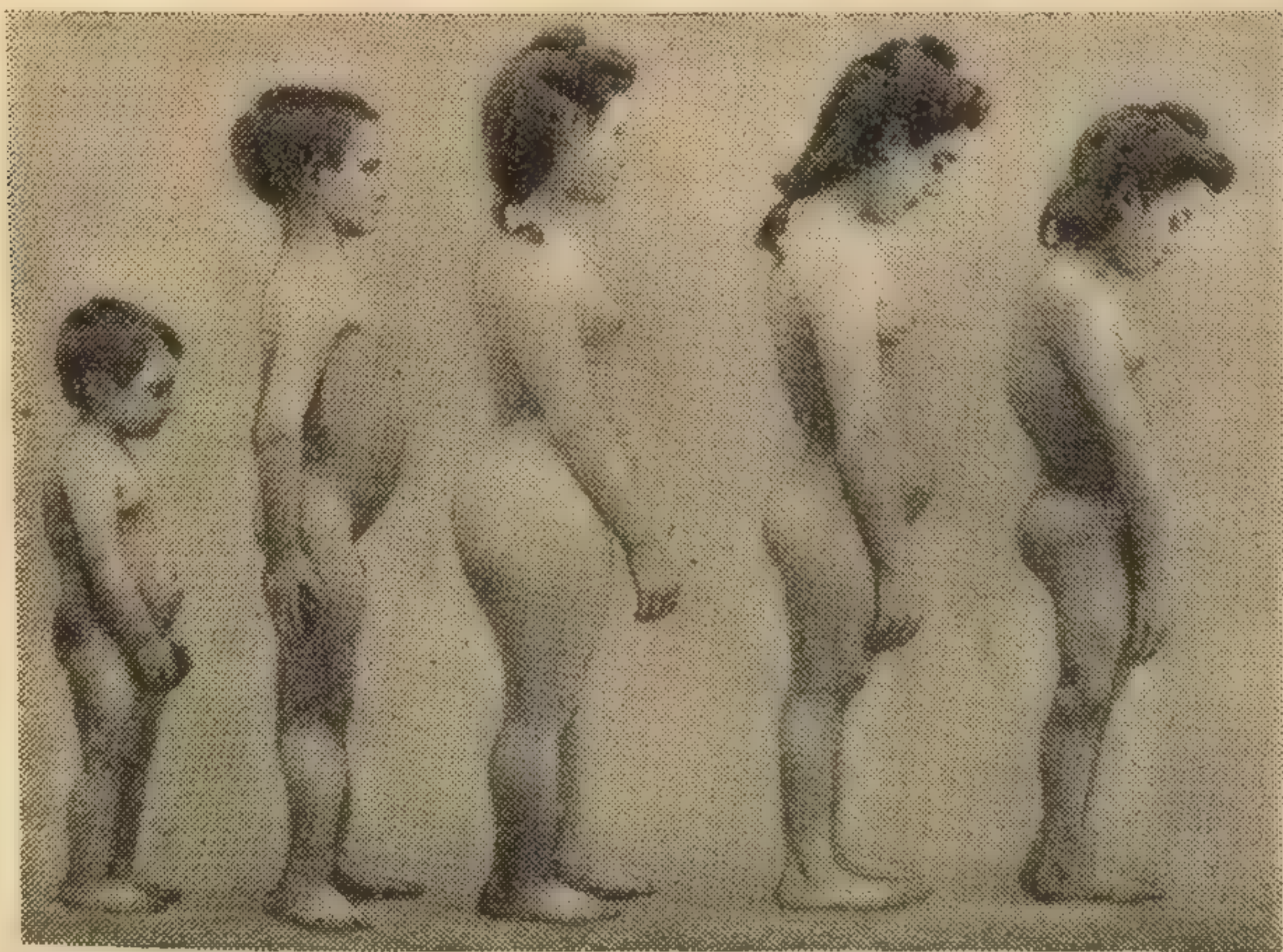


Рис. 10. Больные рахитом (по Bicknell и Prescott).

У больных рахитом понижается содержание гемоглобина в крови, нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы, понижается артериальное давление, увеличиваются размеры сердца за счет расширения правого желудочка, нарушаются функции желудочно-кишечного тракта, вследствие чего ухудшается всасывание пищи и появляется неустойчивый стул. Отмечается повышенная возбудимость, потливость и плохой сон. При тяжелой форме рахита у детей временно прекращается выработка новых условных связей (Н. И. Красногорский; цит. по Е. М. Лепскому).

При рентгеновском обследовании детей, больных рахитом, устанавливается разрастание на ребрах костной ткани в виде «четок», «бугров» на черепе и «браслетов» в эпифизах костей конечностей.

По тяжести заболевания различают три степени рахита: I степень — легкая, II степень — средняя, III степень — тяжелая. По характеру течения рахит подразделяют на острое течение, подострое и рецидивирующее.

У взрослых явления D-витаминной недостаточности встречаются редко и протекают в виде остеомаляции и остеопороза. Остеомаляция и разрушение зубов наблюдаются иногда у женщин во время беременности или вскоре после родов, что объясняется повышенной потребностью беременных и кормящих женщин в витамине D и недостаточностью солей кальция и фосфора. При остеопорозе происходит разрежение костной ткани вследствие рассасывания известковых и фосфорных солей, содержащихся в костях.

При D-витаминной недостаточности значительно меняются показатели минерального обмена в организме: баланс фосфора и кальция становится отрицательным, содержание фосфора и кальция в крови резко понижается. Так, в крови здорового человека содержится обычно около 10 мг% кальция, 5 мг% неорганического фосфора. При D-авитаминозе в крови содержится не более 6—8 мг% кальция и не более 2—3 мг% фосфора.

Повышается активность фосфатазы плазмы крови еще до появления клинических или рентгенологических симптомов заболевания. Активность фосфатазы соответствует тяжести течения рахита; она повышается параллельно нарастанию клинического течения болезни и снижается с уменьшением тяжести процесса, но остается

еще некоторое время повышенной. Активность фосфатазы плазмы крови приходит к норме только после исчезновения всех симптомов заболевания и дополнительного лечения витамином D₂ в течение 2—3 недель (Б. М. Коханова и др.). Исследование фосфатазы плазмы крови является ценным вспомогательным диагностическим методом, позволяющим диагностировать рахит в раннем латентном периоде, и более точно, чем другие методы, определяет выздоровление.

При исследовании белков сыворотки крови у детей, больных рахитом I, II и III степени, была отмечена диспротеинемия, выраженная в разной степени (гипальбуминемия, повышенное содержание α_1 -, α_2 - и β -глобулинов), и пониженный (или на нижней границе нормы) уровень общего белка сыворотки крови, что указывает на нарушение белкового обмена (М. С. Юзев и др.).

Лечение рахита. Для лечения рахита I степени витамин D₂ назначают по 10 000 ИЕ в день перорально в два приема; курс лечения в течение 1½—2 месяцев. Далее в осенне-зимний период вводят по 4000—5000 ИЕ ежедневно. Матерям, кормящим грудью детей, больных рахитом, назначается ежедневно по 20 000 ИЕ этого витамина. При рахите II степени доза повышается до 25 000—30 000 ИЕ в сутки в течение 1—1½ месяцев и дальше по 5000 ИЕ в сутки. Через 1½—2 месяца назначают повторно курс лечения по 25 000—30 000 ИЕ в сутки. При тяжелой форме рахита витамин D₂ применяют в дозе 50 000—100 000 ИЕ в течение 6—7 дней; при показаниях такой курс проводят еще 2—3 раза с перерывом в 1—2 месяца. Между курсами вводят по 6000—8000 ИЕ витамина в сутки. При остром течении рахита, особенно у недоношенных детей, витамин D₂ назначают в больших дозах. В течение 4—6 дней равными дозами вводят на курс 600 000—800 000 ИЕ витамина D₂. При лечении витамином D₂ обычно наблюдается обратное развитие всех проявлений заболевания и выздоровление.

При стертых признаках рахита детям с 2—3 месяцев в течение всего осенне-зимнего периода назначают по 2000—3000 ИЕ витамина D₂ в сутки.

Проведены исследования, сравнивающие метод лечения рахита по 10 000—15 000 ИЕ ежедневно в течение 1½—2 месяцев с методом лечения массивными дозами

по 50 000 ИЕ ежедневно в течение 12 дней и с так называемым методом толчков — по 100 000 ИЕ один раз в неделю. Наиболее ранний терапевтический эффект был при лечении массивными дозами (И. И. Альтшуллер и др.). Уже к концу лечения у детей исчезали первые симптомы рахита — размягчение краев большого родничка. Полное исчезновение симптомов рахита отмечено через 4—6 недель от начала лечения. Метод толчков, по мнению авторов, не сокращает срока лечения по сравнению с обычными методами лечения, но удобен для работы в детских консультациях.

Лечение рахита необходимо проводить на фоне полноценного рационального питания (М. И. Олевский). В этом случае получены хорошие результаты при лечении детей с тяжелыми формами рахита и при осложнениях, наблюдаемых при этом заболевании. Показано одновременно вводить перорально витамины А, В₁ и С.

При лечении рахита целесообразно применять ультрафиолетовое облучение по 20—30 сеансов на курс лечения. Однако ультрафиолетовое облучение нельзя назначать в период лечения витамином D₂.

Для усиления действия витамина D₂ рекомендуют одновременно с витамином вводить соли фосфора и кальция.

Профилактика рахита. Для профилактики рахита беременные должны соблюдать определенный гигиенический режим: получать рациональное питание, проводить часть времени на воздухе и находиться как можно больше на солнце. Кроме того, они должны получать препараты витамина D₂ в количестве 500 ИЕ ежедневно.

Если ребенок не проводит достаточно времени на воздухе и не подвергается солнечному облучению, то рекомендуют для профилактики рахита уже с первого года жизни вводить витамин D₂ в дозе 500 ИЕ ежедневно (с молоком). Одновременно следует вводить также другие витамины.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При туберкулезной волчанке кожи. Витамин D применяют с хорошим терапевтическим эффектом для лечения больных туберкулезной волчанкой

кожи, слизистых оболочек носа и ротовой полости. Витамин D₂ применяют в качестве самостоятельного метода лечения, а также в комбинации с другими методами лечения, в первую очередь общей и местной лучевой терапией (солнце, кварц и др.), антибиотиками (стрептомицин) и другими противотуберкулезными препаратами. В период лечения витамином D₂ необходимо регулярно проводить клиническое исследование мочи и крови для ранней диагностики D-гипервитаминоза.

Витамин D₂ назначают при туберкулезной волчанке кожи и слизистых оболочек носа и ротовой полости в стационарных условиях по 100 000 ИЕ в сутки. Только в отдельных случаях, при очень хорошей переносимости препарата, назначают 150 000 ИЕ (Т. Г. Плотичина, И. И. Юкелис). В амбулаторных условиях следует применять не более 100 000 ИЕ. При плохой переносимости и наличии относительных противопоказаний суточная доза может быть снижена до 50 000 ИЕ. Эта доза требует более продолжительного применения витамина D₂. Суточная доза витамина D₂ обычно разделяется на два приема: утром и вечером. Курс лечения витамином D₂ продолжается 5—6 месяцев. У 65—70% больных туберкулезной волчанкой кожи и слизистых оболочек при таком лечении наступает клиническое излечение. В связи с тем что нередко наступают рецидивы заболевания, авторы рекомендуют через 4—5 месяцев применять профилактическое лечение путем введения 7—10 млн. ИЕ витамина D₂. Такие профилактические курсы лечения рекомендуют проводить 2—3 раза на протяжении 2—3 лет.

При назначении витамина D₂ больным туберкулезной волчанкой кожи необходимо учитывать наличие и форму туберкулезного процесса в легких. Большие дозы витамина D₂ (100 000 ИЕ в сутки) способствуют обострению некоторых форм туберкулеза легких. При обострении легочного процесса необходимо временно прервать лечение витамином D₂ до ликвидации вспышки (примерно на 3—4 недели), а затем возобновить, используя меньшие дозировки витамина (Л. М. Яновская, В. Л. Альтгаузен).

При тетании. Витамин D₂ показан при тетании на почве нарушения функции паращитовидных желез. Нормализуя кальциевый и фосфорный обмен, вита-

мин D_2 предупреждает приступы тетании. Так как действие витамина D_2 проявляется только через несколько дней, то прием витамина во время приступа не дает положительного результата; его следует принимать при нарушении функции паращитовидных желез систематически.

При болезнях кожи. Имеются наблюдения о благоприятном эффекте при лечении витамином D_2 ряда кожных заболеваний: эритродермии, нейродермита, склеродермии, некоторых форм хронической экземы.

Противопоказания к применению витамина D_2

Применение витамина D_2 противопоказано при активных формах туберкулеза легких, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических заболеваниях печени и почек, органических поражениях сердца и при недостаточности кровообращения.

При назначении витамина D_2 с лечебной целью лицам пожилого возраста необходимо учитывать, что витамин D_2 , повышая содержание холестерина в крови и усиливая отложения кальциевых солей в организме, может способствовать развитию атеросклероза, поэтому такие назначения следует производить только при наличии строго определенных показаний и под клиническим и лабораторным контролем.

Препараты витамина D

Витамин D вырабатывается промышленностью в виде витамина D_2 (кальциферола), который получается путем ультрафиолетового облучения раствора эргостерина, извлеченного из хлебопекарских дрожжей.

В и т а м и н D_2 — масляный раствор — содержит в 1 мл 10 000 ИЕ этого витамина, растворителем является пищевое растительное рафинированное масло. Расфасовывается во флаконы емкостью до 10 мл.

Назначается в каплях для приема внутрь из расчета 300 ИЕ в одной капле; с профилактической целью — по две капли, а с лечебной — в зависимости от назначаемой дозы. Имеется масляный препарат витамина D_2 с более высокой активностью, содержащий 50 000 ИЕ

в 1 мл. Этот препарат используется только с лечебной целью.

Витамин D_2 в драже: вес драже с витамином D_2 0,5 г, содержание витамина D_2 500 ИЕ. Применяется главным образом с профилактической целью по 1 драже в день.

Витамин D_2 — спиртовой раствор — изготовляют из облученного ультрафиолетовым светом эргостерина и спирта-ректификата. Препарат содержит 200 000 ИЕ витамина D_2 в 1 мл раствора. Препарат для индивидуального потребления расфасовывают во флаконы емкостью до 50 мл. В одной капле препарата содержится около 400 ИЕ витамина D_2 . Применяется только с лечебной целью.

Медицинский жир содержит 100 ИЕ витамина D_2 в 1 мл; используется для профилактических целей по чайной ложке в день для детей, беременных и кормящих женщин.

Видеин представляет собой искусственный комплекс эргокальциферола (витамин D_2) или холекальциферола (витамин D_3) с белком. Устойчивость этих препаратов при хранении значительно выше, чем препаратов, где витамин D содержится в свободной форме. Испытание эргокальциферол-казеинового препарата, названного видеин, показало, что он обладает хорошими антирахитическими свойствами. Видеин представляет собой белый или светло-кремовый порошок без запаха и вкуса, в воде нерастворим. Выпускается в виде порошка, содержащего в 1 г 200 000 ИЕ витамина D_2 и драже или таблеток по 500, 1000, 5 000 и 10 000 ИЕ витамина D_2 .

Препарат комплекса витамина D_3 с белком получен путем фотохимического превращения провитамина D_3 , добываемого из черноморских и пресноводных моллюсков.

Витамин Е (токоферол)

Evans в 1922 г. установил, что крысы для нормального течения беременности и выведения здорового потомства должны получать с пищей какое-то особое жирорастворимое вещество, содержащееся в растительном масле. При отсутствии в пище этого вещества, которое Suge назвал витамином Е, у крыс развивается бесплодие. Самки теряют способность к вынашиванию потомства, и беременность прерывается, эмбрион погибает (происходит самопроизвольный аборт); у самцов нарушается выработка половых гормонов и образование сперматозоидов, пропадает половой инстинкт, они теряют способность к оплодотворению самок, поэтому витамин Е называется антистерильным. В 1936 г. из масла зародышей пшеницы было выделено это вещество, названное токоферолом.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

При изучении витамина Е обнаружилось, что существует не одно, а несколько веществ, сходных по своему химическому строению и действию на животный организм. В настоящее время известно семь форм витамина Е. Эти вещества объединены одним названием «токоферолы», что по-гречески означает «несущие потомство». Наиболее активным по своему биологическому действию является α -токоферол. Активность других токоферолов значительно ниже. Так, если активность α -токоферола принять за 100, то активность β -токоферола составит 40, а γ -токоферола — 4—8,3. Химическая формула α -токоферола $C_{29}H_{50}O_2$.

Витамин Е (α -токоферол) представляет собой маслянистую жидкость, не растворимую в воде, растворимую в спирте и эфире, он очень устойчив к нагреванию до 170° , к кислотам, менее устойчив к щелочам и окислителям. Витамин Е сохраняет активность при кулинарной обработке. Кислород воздуха и свет разрушают витамин Е.

В 1938 г. витамин Е был получен путем химического синтеза.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Влияние на окислительные процессы. Витамин Е участвует в процессах тканевого дыхания (М. П. Захарова, Д. Л. Фердман и др.). Он способствует снижению потребления и улучшению использования кислорода тканями, в том числе и миокардом. Было также установлено, что витамин Е участвует в процессе окислительного фосфорилирования (Schute и др.). рядом наблюдений подтверждено, что витамин Е обладает выраженными антиокислительными свойствами, что проявляется в повышении резистентности организма к кислородной аноксии.

Витамин Е замедляет окислительное расщепление витамина А и каротина и таким образом способствует более полной абсорбции и использованию каротина (Moore, Rao и др., цит. по С. М. Рыссу); отмечено, что под влиянием витамина Е синтезируется больше витамина А из каротина и увеличивается его накопление в печени.

Витамин Е предохраняет от окисления ненасыщенные жирные кислоты, которые входят в состав клеточных мембран и способствуют укреплению сосудистых стенок.

Влияние на обмен углеводов. Витамин Е способствует образованию креатина в мышцах. Благодаря антиокислительным свойствам витамин Е задерживает некоторые фазы окислительного метаболизма углеводов (образование глицерофосфатов и др.), регулирует образование гликогена из белка.

Влияние на обмен белков. Витамин Е участвует в регуляции обмена белков, стимулирует синтез нуклеопротеидов (Dinning), тормозит деятельность ферментов, расщепляющих белки (трипсин, протеаза

крови и др.), и улучшает их использование организмом (Zierler и др.; Hove и др.).

Влияние на обмен холестерина. Имеющиеся в литературе сведения о влиянии витамина Е на уровень холестерина в крови и на развитие атеросклероза разноречивы. Это связано, вероятно, с различными условиями постановки наблюдений.

Отмечено, что витамин Е при экспериментальном атеросклерозе у животных (кролики, мыши, кошки, собаки и др.) устраняет атеросклеротические изменения в стенках сосудов (К. И. Пархон, Weitzel, Williams и др.). Однако другие исследователи (Л. П. Бондарь, Л. С. Тарасова, Г. В. Троицкий, Oester и др.) не установили положительного действия витамина Е на уровень холестерина в плазме крови и на течение атеросклеротического процесса.

По данным Oester с сотрудниками, у кроликов с экспериментальным атеросклерозом, вызванным эпинефрином, тироксином или инъекцией холестерина, α -токоферол даже в больших дозах (до 600 мг) не влияет или оказывает весьма незначительный терапевтический эффект на течение атеросклеротического процесса интимы аорты.

Л. С. Тарасова и Г. В. Троицкий показали, что витамин Е не препятствует развитию у кроликов алиментарной гиперхолестеринемии и атеросклероза, а введение его при гиперхолестеринемии, возможно, усиливает ее проявление.

В другом исследовании Г. В. Троицкий указывал, что у кроликов с экспериментальным атеросклерозом, под влиянием витамина Е повышается уровень холестерина в плазме крови без усиления атеросклеротического поражения сосудов. Предполагают, что благодаря защитному действию витамина Е по отношению к фактору диффундирования не происходит отложения холестерина во внутренней оболочке артерий. Таким образом, вопрос о влиянии витамина Е на течение атеросклеротического процесса остается невыясненным. Все же благоприятные результаты, сообщенные рядом авторов, позволили перенести дальнейшие испытания витамина Е также в клинические условия.

Влияние на свертываемость крови и резистентность эритроцитов. Витамин Е

в ряде случаев снижает повышенную свертываемость крови, действует в качестве антитромбина, т. е. антикоагулянта (Gervasoni, Vannotti), а также оказывает фибринолитическое действие. Витамин Е способствует резистентности эритроцитов к гемолизу, возникающему при введении некоторых химических веществ (гиалуроновая кислота, аллоксан).

Влияние на капилляры. В эксперименте показано, что α -токоферол ослабляет, а в некоторых случаях снимает спазмы сосудов. В. Schute и Е. Schute считают, что данное свойство витамина Е можно использовать при стенокардии у человека. Однако этот вопрос еще мало изучен.

Влияние на функцию молочной железы. В эксперименте на крысах установлено, что применение в период беременности витамина Е повышает функцию молочной железы; крысята, родившиеся от самок, получавших витамин Е, имеют больший вес, быстрее растут в лактационном периоде, более жизнеспособны, чем в контрольной группе (В. Г. Васильева). Автор сообщает в предварительном порядке, что у женщин, страдавших гипогалактией, применение витамина Е повышало функцию молочной железы.

Влияние на печень. В эксперименте при отравлении животных хлороформом витамин Е оказывает защитное действие на функциональное морфологическое состояние печени.

У животных, которым с хлороформом вводили витамин Е, не было отмечено усиления деятельности щелочной фосфатазы, уменьшения активности липазы или снижения содержания нуклеиновых кислот, что наблюдалось у животных, получавших только хлороформ (Feszt и др.).

Защитное действие витамина Е было обнаружено также при экспериментальном гепатите, вызванном введением четыреххлористого углерода (Д. И. Гусев). В эксперименте на кроликах автор показал, что неблагоприятные биохимические изменения у животных при отравлении четыреххлористым углеродом уменьшаются при введении витамина Е (увеличение активности холинэстеразы в крови и тканях, повышение уровня витаминов С и В₂ в крови, свидетельствующие об улучшении функции печени).

В исследованиях И. Х. Пасечника и Е. В. Мерикова было показано, что витамин Е обладает антихолетическим действием. В опытах на собаках с постоянной фистулой желчного пузыря авторы показали, что введение витамина Е уменьшает спонтанное желчеотделение, снижает образование в печени холатов, но увеличивает концентрацию желчекислых солей и билирубина в желчи. При отравлении собак четыреххлористым углеродом витамин Е способствовал восстановлению нарушенных функций: процессов желчеотделения и холатообразования, билирубиновыделения.

Приведенные выше экспериментальные данные, характеризующие положительное влияние витамина Е при остром поражении печени, поставили вопрос о клиническом испытании витамина Е при некоторых заболеваниях печени.

Всасывание и обмен

Всасывание витамина Е происходит в тонком кишечнике при наличии жиров в пище и при участии желчных кислот.

Витамин Е откладывается в организме во многих органах и тканях, главным образом в жировой ткани (особенно у женщин), которая служит основным депо; значительно меньше его концентрация в других органах, в передней доле гипофиза, мышцах, селезенке, печени.

Запасы витамина Е в организме расходуются очень медленно, поэтому на диете, лишенной витамина Е, явления недостаточности этого витамина развиваются через довольно продолжительное время. Так, крысы на диете, лишенной витамина Е, сохраняют в течение 3—4 месяцев способность к вынашиванию потомства.

Уровень витамина Е в крови у человека колеблется в пределах от 0,59 до 1,62 мг%, в среднем 0,96 мг% (Bicknell, Presscott), у детей — от 0,72 до 1,12 мг%. Наиболее низкий уровень содержания витамина Е был установлен у новорожденных— $0,20 \pm 0,07$ мг% (Lindner). Более высокая концентрация витамина Е в крови была установлена у девушек 14—17 лет и составила $0,59 \pm 0,12$ мг%; у женщин концентрация витамина Е равна $0,91 \pm 0,22$ мг%. В период беременности содержание

витамина Е в крови повышается: в первой трети беременности $1,09 \pm 0,33$ мг%, во второй трети беременности $1,45 \pm 0,42$ мг% и в последней трети — до $1,63 \pm 0,41$ мг%. После родов содержание витамина Е в крови постепенно снижается, примерно через месяц достигает средних показателей, выявленных у беременных. Снижение уровня витамина Е в крови можно объяснить переходом части витамина в молоко.

В климактерическом периоде содержание витамина Е в крови несколько выше, чем у женщин с нормальным циклом менструаций, в среднем $1,02 \pm 0,26$ мг%, но при прекращении менструаций этот показатель снижается до $0,84 \pm 0,18$ мг%. Такой же уровень $0,84 \pm 0,31$ мг% витамина в крови отмечен у мужчин.

При тяжелых расстройствах менструального цикла уровень витамина Е в крови снижается до $0,70 \pm 0,16$ мг%.

При пероральном введении витамина Е уровень его в крови постепенно повышается. Максимальные величины получены через 6—9 часов после применения последней дозы. Lindner приходит к выводу, что лечение витамином Е при угрозе прерывания беременности вполне оправдано, так как более чем у $2/3$ этих женщин содержание витамина Е в крови понижено.

Уровень содержания витамина Е в крови снижен при миопатии ($0,20$ — $0,52$ мг%) и несколько повышается при лечении витамином Е ($0,24$ — $1,18$ мг%).

У больных гипертонической болезнью и больных неврозами уровень витамина Е в крови колебался в пределах нормального; при неврозах, сопровождавшихся импотенцией, содержание витамина Е было также понижено (Е. Н. Цацкис). При импотенции, прогрессивной мышечной дистрофии, злокачественных новообразованиях, поражениях печени уровень витамина Е снижается до $0,1$ мг%. Пониженное содержание витамина Е в крови наблюдается также у большинства больных склеромой дыхательных путей. Низкие показатели часто встречались у больных склеромой III стадии (Е. А. Евдощенко).

Примерно $2/3$ введенного с пищей витамина Е выделяется с калом; с мочой не выделяется. Всосавшийся в тонком кишечнике витамин Е экскретируется с желчью; уровень витамина Е в желчи приблизительно соот-

ветствует содержанию его в крови. Часть витамина Е выделяется через кожу сальными железами.

В женском молоке содержится в несколько раз больше витамина Е ($0,1-1 \text{ мг}\%$), чем в коровьем. Витамин Е содержится значительно больше в теле женщины, чем мужчины. Общее количество витамина Е, содержащегося в тканях женщины весом 50 кг, составляет 8,1 г (т. е. в среднем 162 мг/кг); у мужчины весом 70 кг — только 3,4 г (т. е. в среднем 41 мг/кг веса).

По другим данным, общее содержание витамина Е в теле взрослого человека составляет примерно 5 г, или в среднем 70 мг/кг веса; у новорожденных этот показатель ниже и составляет $5,6 \text{ мг/кг}$, а у плода 2—6 месяцев еще ниже ($3,1 \text{ мг/кг}$) (Bogdanovic).

Потребность в витамине Е и содержание его в пищевых продуктах

Потребность человека в витамине Е точно не установлена.

Подсчет содержания витамина Е в пищевых продуктах выявил, что человек получает с суточным рационом питания всех токоферолов в среднем от 11 до 24 мг в день. Так как в смешанной пище примерно половина этого количества падает на α -токоферол, можно сделать вывод, что введение с пищей 10—12 мг α -токоферола или 20—25 мг всех токоферолов в день является достаточным для удовлетворения потребностей организма.

Витамин Е широко распространен и в пищевых продуктах; больше всего витамина Е в масле, получаемом из зародышей пшеницы. В хлопковом масле содержится $350 \text{ мг}\%$ витамина Е. Много витамина Е содержится в кукурузе и кукурузном масле, фасоли, овсянке, зеленом и сухом горохе, хлебных дрожжах, петрушке, салате. Из животных продуктов витамин Е содержится в почках, а также в мясе крупного рогатого скота, яйцах.

Витамин Е обладает устойчивостью к нагреванию, витаминная активность его сохранялась после сушки зерен пшеницы и овса при температуре $100-130^\circ$.

В табл. 20 приведены данные о содержании витамина Е в пищевых продуктах.

Содержание витамина Е в пищевых продуктах

Пищевой продукт	Содержание витамина Е в мг на 100 г продукта	Пищевой продукт	Содержание витамина Е в мг на 100 г продукта
Горох зеленый	3 — 6	Пшеница (зародыши)	25
» сухой	5 — 6	Мука пшеничная	2,5
Бобы зеленые	1 — 4	Навага	1,5
Капуста кочанная	6	Камбала	1
Морковь	1,5	Треска	1
Салат	3	Мука пшеничная 70%	1,7
Петрушка	5,5	Отруби пшеничные	2,5
Лук порей	2	Пшеница (зерно)	5
Шпинат	1,7	Земляные орехи	9
Бананы	2	Пекарские дрожжи	6
Ячмень (зерно)	3 — 5	Коровье молоко	0,1—0,2
Ячменная мука	3 — 5	Сливочное масло лет- нее	2,5
Овес (цельное зерно)	18 — 20	Сыр жирный	1,5
Кукуруза (зерно)	10	Яйцо	1—3
Кукурузные зародыши	15 — 25	Почки крупного рога- того скота	10
Яйцо (желток)	3 — 5	Печень крупного рога- того скота	1
Телятина	2	Печень трески	1,3
Печень телячья	10	Сардины	4,5
Мясо кролика	0,5 — 1,0		
Говядина	2		
Рожь (зерно)	10		

ТОКСИЧНОСТЬ

Витамин Е нетоксичен. При применении обычных лечебных дозировок явления Е-гипервитаминоза не наблюдались.

Е-АВИТАМИНОЗ

В течение продолжительного времени предполагали, что значение витамина Е исчерпывается только влиянием на функции половых желез и размножение, а все остальные органы, ткани и системы организма могут продолжать нормально действовать также при недостатке витамина Е. Однако дальнейшее изучение вопроса показало ошибочность такого представления.

При недостаточности витамина Е у подопытных животных, помимо бесплодия, возникали значительные нарушения обмена веществ и структуры в разных органах и тканях, в частности в мышечной ткани развивалась дистрофия (Diehl): постепенно нарастала мышечная слабость, которая заканчивалась параличом мускулатуры различных частей тела, чаще всего задних конечностей, вследствие дегенерации спинного мозга.

Исследование скелетных мышц выявило значительные морфологические и биохимические изменения в них: наблюдалось разрастание соединительной ткани и параллельное уменьшение массы мышечных волокон (West и Masonk; Aloisi и Cavallini). Одновременно уменьшалось количество белков, участвующих в сокращении мышц, в частности актомиозина и миоглобина; повышался уровень соединительнотканых белков; при мышечной дистрофии уменьшается также количество миоглобина, белка, способствующего снабжению кислородом мышечных волокон, что было показано в эксперименте на кроликах (Aloisi, Medolesi).

Мышечная дистрофия и миопатия при Е-витаминной недостаточности сопровождается уменьшением в мышцах фосфорных соединений аденозинтрифосфорной и креатинфосфорной кислот, взаимодействие которых с сократимыми белками мышцы — миозином, актомиозином, актином — обеспечивает мышцы необходимой для работы энергией, освобождающейся при расщеплении этих соединений. При Е-авитаминозе нарушается также обмен креатина, принимающего участие в различных химических реакциях, связанных с сокращением мышц.

Как указывает А. И. Родина в литературном обзоре, при Е-авитаминозе нарушается деятельность ряда ферментных систем: снижается активность фосфорилазы, фосфоглюкомутазы, гексокиназы, кислотной фосфатазы, аминотрансферазы; вместе с тем повышается активность альдолазы, а также протеолитических ферментов. Отмечено снижение активности цитохромоксидазы (фермента тканевого дыхания) в мышцах, пораженных дистрофией при Е-авитаминозе у морских свинок (Aloisi).

При Е-авитаминозе нарушается обмен белков, жиров, углеводов, минеральных солей и воды.

Мышечная дистрофия сопровождается увеличением содержания свободных аминокислот в скелетной муску-

латуре, костном мозгу, сердце, селезенке, печени. В почках и мозгу содержание аминокислот понижается. Выделение с мочой свободных и связанных аминокислот у животных при даче витамина Е повышается. Предполагают, что повышенная концентрация аминокислот во многих органах и увеличенное выделение их с мочой связаны с усиленным распадом белков тканей.

В опытах, проведенных на куропатках и кроликах, обнаружены изменения в обмене нуклеиновых кислот: у животных в состоянии Е-авитаминоза увеличивалось содержание рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот в скелетных мышцах, костном мозгу, печени, почках, селезенке и тонком кишечнике (Josepovits, Hermann, Dinning и Day).

При Е-авитаминозе изменяется обмен креатина, которому принадлежит важная роль в процессе мышечной деятельности. Выделение креатина с мочой является характерным показателем мышечной дистрофии при Е-авитаминозе. Дальнейшее развитие мышечной дистрофии ведет сначала к усилению, а затем понижению креатинурии.

При Е-авитаминозе в эксперименте установлено также нарушение липидного обмена (Б. А. Кудряшов). Автор полагает, что Е-витаминная недостаточность влечет за собой изменения в процессе усвоения жиров, вследствие чего образуются токсические вещества, что отражается на состоянии организма животных, в частности на эмбрионе и клетках зародышевого эпителия. При Е-авитаминозе наблюдается значительное повышение концентрации холестерина в плазме крови и скелетных мышцах животных (морские свинки), а также уменьшение содержания общих липидов в мышцах (Shull и др.).

При Е-авитаминозе наблюдаются нарушения и в углеводном обмене: резко уменьшается содержание гликогена в печени и мышцах, а также в сердце и диафрагме; одновременно у животных наблюдается глюкозурия и гипергликемия. Возможно, что витамин Е способствует откладыванию и сохранению гликогена в печени и мышцах.

Нарушение обмена веществ при Е-авитаминозе вызывает тяжелые расстройства в разных органах и си-

стемах организма и проявляется в геморрагиях и гематурии на почве нарушения резистентности эритроцитов и проницаемости сосудов, кровоизлияниях в желудке и кишечнике, в яйцах и яичниках животных; отмечается развитие экссудативного диатеза, снижение общего белка в плазме, причем содержание альбуминов снижено более значительно, чем глобулинов, в результате чего у животных развивается тяжелый отек. Обнаружены также изменения в аорте — развитие участков некроза, кальцификации, разрастание соединительной ткани, жировое перерождение стенок аорты и крупных артерий. Введение животным витамина Е устраняет большинство упомянутых нарушений в обмене.

По данным К. З. Тульчинской, у животных в состоянии Е-авитаминоза наблюдаются глубокие морфологические изменения в коре больших полушарий мозга, мозжечка, ядрах черепномозговых нервов, спинном мозгу и др.

При поражении мышечных волокон страдают также нервные окончания, заложенные в мышцах. Автор указывает, что при переводе животных на обычную диету (сроком на 65 дней) нервно-мышечный аппарат и клетки центральной и периферической нервной системы возвращаются к нормальному состоянию. Этим подтверждается зависимость возникших у животных нарушений от Е-витаминной недостаточности.

Е-авитаминоз проявляется и в нарушении деятельности ряда желез внутренней секреции (щитовидная, передняя доля гипофиза и некоторые другие), поскольку этот витамин, по-видимому, влияет на выработку тиреотропного (Borman, Heisen) и адренокортикотропного гормонов (Stähler и др.; Tonutti).

Таким образом, Е-авитаминоз приводит к общему заболеванию организма и сопровождается изменениями почти всех видов обмена веществ в организме. Чувствительность организма к Е-витаминной недостаточности, очевидно, также играет известную роль в выраженности нарушений (Д. Л. Фердман).

Витамин Е широко распространен в продуктах питания, и поэтому явных Е-авитаминозных состояний у человека не наблюдалось. Е-авитаминоз установлен только в экспериментах на животных, посаженных на диету, лишенную витамина Е.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Ввиду отсутствия данных о состоянии Е-витаминной недостаточности у человека применение витамина Е рассчитано на его фармакодинамическое действие, а не на устранение витаминной недостаточности.

При нарушениях половой функции. Витамин Е может быть применен при нарушении функции половых желез у мужчин (при нарушении сперматогенеза и потенции) в комбинации с тестостерон-пропионатом. Клинические наблюдения не выявили терапевтического действия одного витамина Е в этих случаях. У женщин при угрозе прерывания беременности целесообразно применять витамин Е, особенно в сочетании с прогестероном (А. Б. Пластунов, Tötterman, Stähler и др.). Применение одного витамина Е оказалось в таких случаях малоэффективным, и поэтому данный витамин может быть использован главным образом как дополнение к гормональной терапии. Имеются наблюдения о благоприятном эффекте в результате применения витамина Е при климаксе у женщин (уменьшение сосудистых и вегетативных явлений).

При заболеваниях нервно-мышечной системы и соединительной ткани. Благоприятное влияние витамина Е на нервную систему и способность улучшать кровообращение в мышцах делает целесообразным использование этого витамина при прогрессирующих мышечных дистрофиях, дерматомиозитах, контрактурах, при болезни Дюпюитрена. Улучшение наблюдается в отдельных случаях, причем главным образом субъективное, при применении больших доз витамина Е парентерально и в ранних стадиях упомянутых болезней и зависит от обратимости имеющихся нарушений.

Длительное применение витамина Е у 300 больных с прогрессивной мышечной дистрофией увеличило объем движений при вставании и ходьбе и улучшило состояние мускулатуры (по показателям хронаксии и др.). Полученные результаты подтверждают положительное влияние витамина Е на обменные процессы в мышцах при дистрофии (И. А. Крымова).

Имеются данные о положительном эффекте, наблюдаемом в результате применения витамина Е при раз-

личных формах коллагенозов; ревматоидном артрите, ревматизме, остеоартрите (Steinberg и др.).

При заболеваниях периферических сосудов. Благоприятные результаты получены в некоторых случаях при назначении витамина Е парентерально в больших дозах (200—600 мг) при акроцианозе, болезни Рейно, а также при тромбофлебитах. Положительный эффект наблюдался также при местном применении по поводу трофических язв голени и ожогов. При язвах голени витамин Е применялся по 400 мг в день в течение 3—6 месяцев.

При атеросклерозе и гипертонической болезни. Большое число исследований проведено по изучению роли витамина Е в лечении атеросклероза.

Gervasoni и Vannotti на основании наблюдений, проведенных на 150 больных атеросклерозом, отмечают улучшение клинического течения заболевания (уменьшение болей в области сердца при стенокардии), а также снижение холестерина в плазме крови и повышение содержания антитромбина в крови. Известно, что снижение холестерина в крови часто достигается введением больным атеросклерозом также витаминов С, РР, В₁₂, холина и ряда препаратов, а наблюдаемое снижение холестерина не всегда отражает благоприятное течение атеросклеротического процесса.

В наблюдениях В. Е. Анисимова и Б. С. Березовского, изучавших влияние витамина Е на течение атеросклероза и гипертонической болезни, было отмечено улучшение самочувствия больных, прекращение болей в области сердца; снижение преимущественно систолического давления при повышенном артериальном давлении. Параллельно с благоприятным клиническим эффектом было отмечено снижение содержания холестерина в сыворотке крови у большинства больных.

По данным Ю. П. Никитина, при лечении препаратами витамина Е (отечественный препарат в дозе 50 мг перорально или чехословацкий препарат Эревит внутримышечно по 60—90 мг) больных атеросклерозом с повышенным содержанием холестерина в крови более чем в 50% случаев отмечалось некоторое снижение уровня холестерина и повышение лецитин-холестеринового коэффициента. Однако эти изменения наблюдались только в период введения витамина Е. Через 1—3 неде-

ли после прекращения лечения уровень холестерина в крови вновь поднимался. Автор не выявил клинического эффекта в результате применения витамина Е.

Лучшие данные были получены при комбинированном лечении больных атеросклерозом витамином Е и половыми гормонами. Понижение уровня холестерина в сыворотке крови было у 88% больных с гиперхолестеринемией (Н. В. Ширнина, В. П. Стронковский). Эти результаты, по мнению авторов, указывают на синергическое действие витамина Е и половых гормонов при лечении атеросклероза.

В. И. Калмыковой изучались лечебные свойства углеводо-белкового препарата витамина Е из пшеничных зародышей. Препарат содержал 250—300 мг% витамина Е и назначался перорально больным коронарным атеросклерозом, гипертонической болезнью в сочетании с атеросклерозом, и при сочетании атеросклероза с климактерическим синдромом. Под влиянием лечения этим препаратом улучшалось общее состояние больных, снижалось артериальное давление, улучшалось коронарное кровообращение (по данным электрокардиограмм), увеличивался суточный диурез, нормализовался вес больных. У женщин исчезали приливы. Препарат вызывал у некоторых больных побочное действие (тошнота, боль в животе, разжижение стула при сопутствующем хроническом холецистите или колите). У подавляющего большинства больных наблюдалось заметное стойкое повышение фосфолипидов в крови, повышение коэффициента фосфолипиды — холестерин; чрезмерно высокий уровень холестерина чаще снижался. Не отмечался терапевтический эффект при тяжелых формах коронаросклероза, при свежих инфарктах миокарда (у 4 больных); не было выявлено закономерных изменений в содержании протромбина крови.

Наряду с приведенными данными имеются наблюдения, отрицающие целесообразность применения витамина Е при атеросклерозе (Fleischnacker и др.). В литературе еще нет достаточно убедительных клинических наблюдений о благоприятном действии витамина Е, а также сочетанного применения витаминов Е и А, особенно в тяжелых случаях атеросклероза. Таким образом, в вопросе о целесообразности применения витамина Е при атеросклерозе нет ясности.

При коронарной недостаточности и миокардиодистрофии. Витамин Е применялся при коронарной недостаточности, стенокардии, дистрофии миокарда, однако лечение оказалось эффективным главным образом при совместном применении с сердечно-сосудистыми препаратами (наперстянка, строфантин и др.), когда витамин Е назначался в качестве дополнительного средства.

При заболевании печени. Отмечен положительный эффект в результате применения витамина Е при паренхиматозном гепатите, остром гепатите, в некоторых случаях при циррозе печени, но не обнаружено терапевтического действия витамина Е при циррозах печени с асцитом (Butturini). Делать какие-либо заключения о целесообразности применения витамина Е при заболеваниях печени пока еще преждевременно.

При кожных болезнях. Витамин Е широко испытывался в клинике кожных болезней при самых разнообразных заболеваниях: юношеских угрях, гнездной плешивости, ихтиозе, гранулеме кольцевидной, лишае красном плоском и атрофическом, склеродермии, псориазе, крапивнице и др.

Отмечен положительный эффект (Burgess, Pritchard) при красной волчанке: полное клиническое выздоровление или значительное улучшение состояния больных, получавших большие дозы витамина Е перорально и внутримышечно. По данным Л. Н. Машкиллейсона, эффективные результаты при лечении витамином Е наблюдались только у больных с поверхностными формами красной волчанки. Lochel, Morgan и Sowicky не подтвердили положительного действия витамина Е при красной волчанке. Г. Э. Шинский и сотрудники отмечают положительное влияние витамина Е на состояние больных и течение кожного процесса и рекомендуют применять этот витамин однако в сочетании с другими методами лечения больных красной волчанкой.

При псориазе отмечено благоприятное влияние на течение заболевания в результате комбинированного применения витаминов А и Е в больших дозах. Побочных явлений не наблюдалось и больные хорошо переносили лечение. После лечения этими витаминами у больных с нарушениями секреции до лечения нормализовалась желудочная секреция (М. М. Левин).

При полиомиелите. Положительное влияние витамина Е на нервно-мышечную систему (биохимические показатели, мышечный тонус и др.) явилось основанием для изучения влияния этого витамина на течение полиомиелита у детей в общем комплексе лечебных мероприятий. Была отмечена положительная динамика клинической картины у большинства больных, получавших витамин Е. Изменения креатинового показателя, индексов мышечного тонуса и хронаксии указывают на благоприятное влияние этого витамина на обменные процессы в мышцах и мышечный тонус при полиомиелите (В. Г. Петренко). Необходимы дальнейшие наблюдения.

При болезнях глаз. Имеются данные о положительном результате применения витамина Е при воспалительных и дегенеративных изменениях в сетчатке. Под влиянием терапии витамином Е уменьшается отек, улучшается кровообращение и зрительная функция глаза. Имеющиеся наблюдения в большинстве случаев немногочисленны.

Лечебные дозы и препараты витамина Е

Для перорального приема имеются следующие препараты витамина Е: масляный и спиртовой препараты витамина Е из пшеничных зародышей и масляный препарат из кукурузных зародышей.

Концентрат витамина Е представляет собой 0,3—2% масляный раствор α -токоферола, т. е. содержит в 1 мл 3—20 мг витамина Е. Применяется по одной чайной ложке в день.

Масляный препарат из пшеничных зародышей содержит витамина Е не менее 200 мг% (или 2 мг в 1 мл), спиртово-сахарный препарат 50 мг%, масляный препарат из кукурузных зародышей — 100 мг%. Применяется по 1—2 столовой ложки 1—2 раза в день.

Имеется синтетический препарат — альфа-токоферил-ацетат в масляном растворе, выпускаемый в виде драже или капсул по 25, 50, 100 и 200 мг, а также в масляном растворе 5, 10 и 25% для лечебных целей.

Предложен препарат витамина Е с сухим молоком и солодовым экстрактом, хорошо усвояемый (Р. П. Николаев и соавторы).

Ампульные препараты витамина Е выпускаются нашей промышленностью под названием альфа-токоферил-ацетат, масляные растворы 5, 10 и 30% для лечебных целей. Используются также препараты, изготовленные в Германской Демократической Республике и Чехословацкой Социалистической Республике (под названием «Эревит»). Е-витаминная активность препаратов разная: 15, 30, 60, 100, 300 мг и более в 1 мл масляного раствора. Имеются и другие дозировки. Указание об активности имеется на этикетке препарата.

Препараты витамина Е применяют перорально и парентерально. Применяют малые дозы по 5—10 мг в сутки перорально, парентерально обычно применяют дозы от 15—30 до 300—500 мг в сутки.

Г л а

Ви

ные
вую

ФИЗ

Л
пред
В

ровы
кисл
В

для
Л

роль
ноле
щевь

А

тезир
докс

А
левой
дукта

П

в ор
Б. И.
выше

Глава XXV

Витамин F

Gogen и Ganter в 1928 г. называли ненасыщенные жирные кислоты — линолевую, линоленовую и арахидиновую — витамином F.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Линолевая, линоленовая и арахидиновая кислоты представляют собой бесцветное масло.

Витамин F растворим в жирах и в растворителях жировых веществ, не растворим в воде, легко окисляется кислородом воздуха.

Витамин F получают из растительных масел, которые для этого подвергаются омылению.

Линоленовая кислота малоактивна и основная ее роль сводится к активизации линолевой кислоты. Линолевая кислота содержится в большом количестве в пищевых продуктах.

Арахидиновая кислота в организме может быть синтезирована из линоленовой кислоты при участии пиридоксина.

Арахидиновая кислота биологически активнее линолевой и линоленовой кислот в 2—3 раза; в пищевых продуктах ее содержится мало.

Предполагали, что ненасыщенные жирные кислоты в организме не синтезируются. Однако в работе Б. И. Кадыкова с сотрудниками было показано, что повышенное содержание витамина B₁ при отсутствии жира в диете может обеспечить хороший рост и развитие животных, их выживаемость и, следовательно, предохраняет животных от F-витаминной недостаточности благо-

даря эндогенному синтезу ненасыщенных жирных кислот. Другие витамины группы В (B_2 , B_6 , B_{12}) этим свойством не обладали.

Определение активности витамина F производится биологическим методом по степени изменения функции кожи хвоста крысы (метод Шефер — Лина).

Линолевая и линоленовая кислоты синтезированы.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Витамин F необходим для нормального роста животного, он способствует усвоению жиров организмом, участвует в жировом обмене кожи, важен для нормального течения процессов размножения и лактации. Он предупреждает развитие атеросклеротических изменений в сосудах, способствуя снижению уровня холестерина в крови.

Ненасыщенные жирные кислоты благоприятствуют удалению холестерина из организма путем перевода его из эфиров нерастворимых жирных кислот в растворимые соединения. Холестеринемия, следовательно, понижается не столько в результате сокращения количества жиров в диете, сколько при замене жиров животного происхождения растительными жирами, богатыми ненасыщенными жирными кислотами.

Витамин F повышает резистентность стенок кровеносных сосудов. Витамин F, по-видимому, входит в состав некоторых ферментов и, таким образом, принимает участие в ферментативных процессах. Предполагают, что он является антагонистом некоторых половых гормонов (эстеронов и прогестеронов), чем и определяется его регулирующее действие на функцию половой системы. Однако значение витамина F в этом процессе, очевидно, ограничено.

Витамин F депонируется в печени, селезенке и надпочечниках.

Потребность в витамине F и содержание его в пищевых продуктах

Определение потребности в витамине F затруднительно. Предполагают, что человеку необходимо получать в день 1—2 г ненасыщенных жирных кислот. Предлага-

лись и бо
чие в ра
вышает

Для
в рацион
ждения

Лино

шом кол

сле, полу

в животн

кислот м

подсолну

жир и жи

ное масл

держат в

Содерж

Раститель

Подсолне

Соевое

Ореховое

(из гре

Хлопковое

Оливковое

¹ По да

ТОКСИЧН

Линол

различны

ностей, м

нерезко в

полагают

гонистом

при избы

тамина F

23 с. м.

лись и более высокие нормы потребности (4—8 г). Наличие в рационе питания гидрогенизированных жиров повышает потребность в витамине F.

Для обеспечения потребности человека в витамине F в рацион питания наряду с жирами животного происхождения должны включаться также растительные жиры.

Линолевая и линоленовая кислоты содержатся в большом количестве в льняном масле, арахидиновая — в масле, получаемом из земляного ореха (арахиса), а также в животном жире. Источниками ненасыщенных жирных кислот могут служить масла, получаемые из кукурузы, подсолнуха, маиса, сои, облепихи, хлопка, мака, рыбий жир и жир тюленя, а также, в меньшей степени, сливочное масло и свиное сало (табл. 21). Масла, которые содержат витамин F, легко окисляются.

Таблица 21

Содержание линолевой кислоты в жирах растительного
и животного происхождения¹

Растительные жиры	% к общему содержанию жирных кислот	Животные жиры	% к общему содержанию жирных кислот
Подсолнечное масло	62—64	Коровье масло . . .	0—6
Соевое »	52—55	Свиной жир (шпиг)	7—10
Ореховое . . . » (из грецкого ореха)	63—76	Яичный »	10—19
Хлопковое масло	42—54	Куриный жир	17—22
Оливковое »	4—14		

¹ По данным В. И. Березовского.

ТОКСИЧНОСТЬ

Линолевая кислота в очень больших дозах вызывает различные токсические явления: паралич задних конечностей, мышечную дистрофию, атрофию яичек, иногда нерезко выраженные эндокринные расстройства. Предполагают, что витамин F является в какой-то мере антагонистом витамина E. Так, расстройства, наблюдаемые при избыточном поступлении в организм животного витамина F, могут быть устранены введением витамина E.

Ф-АВИТАМИНОЗ

В 1929 г. Т. Барг и М. Барг показали, что крысы, посаженные на диету, бедную жиром, но содержащую все необходимые витамины, заболели; у животных обнаружилось снижение веса, задержка роста, сухость, шелушение кожи, в частности в области хвоста, десквамация и выпадение шерсти на задних лапках, некроз кончика хвоста, гематурия, камни в почках и мочевом пузыре. Расстройство размножения проявлялось в виде аборта, дегенерации сперматозоидов, атрофии слизистой матки, нарушения овуляций; возникали нарушения водного обмена (повышение всасывания воды без увеличения диуреза), приводившие животных к смерти, если ненасыщенные жирные кислоты не вводились в рацион питания. Аналогичные результаты получили Hansen и Wiese¹ в 1943 г. на собаках (выпадение шерсти, сухость кожи, утолщение и резкая десквамация кожи). При Ф-авитаминозе наблюдалось также укорочение времени возбуждения периферических двигательных нервов и удлинение времени возбуждения мышц.

У человека симптомы Ф-авитаминоза неизвестны.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При болезнях кожи. Изучалась эффективность лечения витамином F экземы (при разных формах и стадиях заболевания); положительные результаты были особенно убедительны в тех случаях, когда заболевание было связано с недостаточностью в этом витамине.

В отечественной литературе имеется сообщение об успешном лечении больных истинной и себорейной экземой витамином F; применяли местно 2 и 5% эмульсии этого витамина (А. С. Гусарова, В. И. Лейбман). В качестве препарата витамина F использовали выделенные из льняного масла эфиры линолевой и линоленовой кислот.

Из 56 больных, подвергшихся лечению, у 26 наступило клиническое выздоровление, у 15 — улучшение, у 15 больных лечение было безрезультатным.

¹ Цит. по Lescq.

Препараты витамина F—линол и линолен—были испытаны Г. Ф. Невской при лечении больных радиоэпидермитами.

Автор полагает, что эти препараты эффективны и значительно сокращают сроки эпителизации пораженной кожи.

При сухости, шероховатости и десквамации кожи витамин F оказывает лечебный эффект в том случае, если причиной нарушения являлась F-витаминная недостаточность.

Изучение местного применения витамина F при лечении язвенных поражений кожи (Е. М. Соколова) показало, что витамин F положительно влияет на заживление трофических и пиококковых язв.

При значительных трофических изменениях (при грубых изменениях краев язв, глубоких поражениях подлежащих тканей, вплоть до костных изменений) эффективность применения витамина F незначительна и не обеспечивает рубцевание и эпителизацию язв.

При атеросклерозе. Существенное значение имеет использование витамина F в качестве антисклеротического фактора. Вопрос этот находится еще в стадии изучения, а имеющиеся наблюдения пока немногочисленны.

Убедительные результаты получены в исследовании, проведенном П. Е. Лукомским с сотрудниками, при изучении эффективности применения линетола (см. ниже) у больных коронарным атеросклерозом. Они отметили благоприятные сдвиги в показателях обмена липидов и белков: снижение уровня холестерина сыворотки, увеличение коэффициента фосфолипиды/холестерин, уменьшение фракций β -глобулинов и β -липопротеинов, увеличение альбуминов.

Проведенные наблюдения подтверждают, что именно ненасыщенные жирные кислоты обуславливают благоприятное влияние растительных масел на показатели обмена липидов и белков. Авторы считают возможным на этом основании применение линетола с лечебно-профилактической целью у больных коронарным атеросклерозом.

В настоящее время проводятся работы по синтезу этого витамина и изучаются показания к клиническому его применению.

Препараты витамина F

Линетол представляет собой смесь эфиров различных жирных кислот из льняного масла в том же соотношении, в каком эти кислоты находятся в льняном масле (линолевая кислота — 15%, линоленовая — 57%, олеиновая — 15% и насыщенные жирные кислоты — 13%). Больные получали ежедневно 20 мл линетола в течение 20 дней, т. е. 400 мл препарата на курс лечения.

Глава

Анти

А
личн
вание
нию
на
в обл
вотн
вита
наши
в обл
вита
му из
нов,
приво
ствую
пени
или д
А
пы. К
котор
разру
форм
ва ст

Антивитамины

Антивитаминами называют вещества, которые различными способами нарушают биохимическое использование витаминов живой клеткой, что приводит к состоянию недостаточности какого-либо определенного витамина или группы витаминов. Развитие исследований в области химиотерапии, питания микроорганизмов, животных и человека, установление химической структуры витаминов создали реальные возможности для уточнения наших представлений об антагонизме веществ также в области витаминологии. Вместе с тем открытие антивитаминов способствовало более полному и углубленному изучению физиологического действия самих витаминов, так как применение в эксперименте антивитамина приводит к выключению действия витамина и соответствующим изменениям в организме; это в известной степени расширяет наши познания о функциях, которые тот или другой витамин несет в организме.

Антивитамины можно разделить на две основные группы. К первой группе относятся химические вещества, которые инактивируют витамин путем его расщепления, разрушения или связывания его молекул в неактивные формы. Ко второй группе относятся химические вещества структурно-подобные или структурно-родственные витаминам. Эти вещества вытесняют витамины из биологически активных соединений и, таким образом, делают их неактивными. В результате действия антивитаминов обеих групп нарушается нормальное течение процесса обмена веществ в организме.

В качестве примера действия антивитаминов первой группы можно привести следующее. Как указывалось выше, определенная альбуминовая фракция сырого яич-

ного белка, называемая авидином, обладает способностью связываться с витамином Н (биотином); при этом образуется биологически неактивное, т. е. уже не имеющее свойств витамина Н, вещество, называемое биотин-авидином. Это вещество не растворимо в воде и не всасывается кишечником, значит не может быть использовано организмом. Следовательно, авидин является антивитаминном по отношению к биотину.

Другим примером могут служить различные «витамины», которые разрушают, расщепляют соответствующие витамины; так, термолабильный фермент тиаминаза разрушает витамин В₁, отделяя от его структуры два кольца — пиримидиновое и тiazольное.

Тиаминаза была выделена из сырых внутренностей рыб: карпа, форели, макрели, трески и сельди. Для человека реальную опасность в этом отношении представляют сырые моллюски, например устрицы, используемые в пищу в некоторых странах, так как они содержат тиаминазу.

Другой фермент — аскорбиназа — разрушает аскорбиновую кислоту, а фермент липоксидаза, содержащийся в некоторых соевых бобах, катализировать деструкцию каротина. Таким образом, ферменты — тиаминаза, аскорбиназа, липоксидаза — являются соответственно антивитаминами по отношению к тиамину, аскорбиновой кислоте, каротину.

Антивитамины второй группы, т. е. структурные аналоги витаминов могут оказывать существенное влияние на процессы обмена в организме. Развитие учения об антивитаминах было начато в исследованиях Woods и Fildes, которые на примерах антагонистического действия между сульфаниламидными препаратами и парааминобензойной кислоты разработали теорию, сущность которой заключается в следующем.

В каждом организме находятся вещества, которые входят в состав живой клетки и регулируют нормальный ход обменных реакций организма, поэтому данные вещества совершенно необходимы для организма. К ним относятся витамины, гормоны, аминокислоты, минеральные соединения. Однако известно большое число химически родственных веществ (большей частью изготовленных искусственно), которые не обладают биологически активными свойствами, а, наоборот, во многих случаях

огранич
таминов
По отно
витами
мином
характер
ные по
тамины
цифичес
Прим
взаимоо
и сульфа
Извес
для ряда
зует в ка
мента б
Сульфани
сходной с
из этой ф
тате обра
ментов н
тивные. Э
сульфанил
При до
на опреде
остановка
к «инакти
нобензойн
Таким обр
действие м
ние биолог
При этом
способны с
пара-амин
действия н
возможно,
не чувствит
логичными
амид никот
слота (так
и многие д
Некотор
нистически

ограничивают или совершенно уничтожают действие витаминов, т. е. обладают антагонистическим действием. По отношению к витамину эти вещества являются антивитаминами. Антагонизм между витамином и антивитамином может иметь конкурирующий и неконкурирующий характер. При конкурирующем антагонизме родственные по своей химической структуре вещества — антивитамины — вытесняют витамины из их соединений со специфическими ферментами.

Примером конкурирующего антагонизма являются взаимоотношения между пара-аминобензойной кислотой и сульфаниламидами.

Известно, что пара-аминобензойная кислота является для ряда микроорганизмов важным метаболитом и образует в качестве коэнзима со специфическим белком фермента биологически активную ферментную систему. Сульфаниламиды, обладающие химической структурой, сходной с пара-аминобензойной кислотой, вытесняют ее из этой ферментной системы, замещают собой и в результате образуют с теми же специфическими белками ферментов новые системы, однако уже биологически неактивные. Этим объясняется бактериостатическое действие сульфаниламидов на некоторые бактерии.

При добавлении к культуре бактерий, выращиваемых на определенной среде сульфаниламидов, наблюдается остановка или задержка роста бактерий. Если после этого к «инактивированным» бактериям добавить пара-аминобензойную кислоту, то рост бактерий возобновляется. Таким образом, проявляется, по-видимому, конкурентное действие между витамином и антивитамином за обладание биологически активными ферментными системами. При этом следует учитывать, что если микроорганизмы способны сами синтезировать в достаточном количестве пара-аминобензойную кислоту, то бактериостатического действия на них сульфаниламидов не проявляется. Этим, возможно, объясняется тот факт, что некоторые микробы не чувствительны к сульфаниламидным препаратам. Аналогичными антагонистическими свойствами обладают амид никотиновой кислоты и пиридин-3-сульфоная кислота (также ацетил-3-пиридин), тиамин и пиритиамин и многие другие.

Некоторые антивитамины обладают слабым антагонистическим действием по отношению к витаминам. Так,

упомянутая пиридин-3-сульфоная кислота оказывает слабое бактериостатическое действие на золотистого стафилококка, рост которого стимулируется никотиновой кислотой или ее амидом. Другой антивитамин — ацетил-3-пиридин, наоборот, обладает выраженным антагонистическим действием по отношению к никотиновой кислоте. В опытах, проводимых на собаках и мышах, введение ацетил-3-пиридина вызывало у животных отчетливые симптомы РР-витаминной недостаточности, которые предупреждались или ликвидировались при дополнительном введении препаратов никотиновой кислоты. В наблюдениях Aukroyd и Swaminathan (цит. по С. М. Рыссу) было подтверждено, что содержащийся в некоторых злаках ацетил-3-пиридин может вызывать пеллагру у людей. В этом наблюдении одна группа лиц, получавшая определенную диету без злаков и 5 мг никотиновой кислоты, не заболела пеллагрой. Другая группа получала к той же диете 15 мг никотиновой кислоты с добавлением злаков и заболела пеллагрой. Из злаков был выделен ацетил-3-пиридин, который является аналогом никотиновой кислоты и действовал в качестве фактора, провоцировавшего развитие пеллагры.

Другой антивитамин — пиритиамин — производное тиамина (в котором тиазоловое кольцо замещено пиридиновой группировкой), при добавлении к пище вызывает явления В₁-авитаминоза. При дополнении витамина В₁ к диете, содержащей пиритиамин, явления В₁-авитаминоза не развиваются; вместе с тем витамин В₁ излечивал животных, у которых в результате введения пиритиамина развивался тяжелый В₁-авитаминоз. Из других химических аналогов витамина В₁, которые способны также действовать как антивитамины, следует указать на окситиамин, хлордиметилтиамин и бутилтиамин, которые представляют собой модификацию тиаминового кольца и соединения, в которых тиазоловое кольцо замещено пиридиновым, более или менее видоизмененным.

Установлено, что ауэромицин и террамицин, химическая формула которых близка к рибофлавиону, способны замещать этот витамин в реакциях обмена и, таким образом, инактивировать его действие и вызывать гиповитаминоз арибофлавиноз.

Существует ряд антивитаминов, которые угнетают действие рибофлавина, обладая сходной с ним химиче-

ской
флави
рые в
ности
обла
же у
Обна
рибоф
полож
моотн
вещес
случае
курент
систем
флави
флави
полож
нина з
Изв
оксипи
ридокс
Ряд
щих со
изводн
облада
к пири
ное дей
ся данн
римиди
го веще
ведущее
устраня
бенно с
ляется
Стру
ется гл
ее. Мы
(он син
гой. Од
вой кис
аскорби
При
служить

ской структурой, например изорибофлавин, диэтилрибофлавин, дихлорорибофлавин и др. Вместе с тем некоторые вещества с противомаларийным действием, в особенности акрихин, хинин и близкие им соединения, хотя и не обладают структурным сходством с рибофлавином, все же угнетают его влияние на рост некоторых бактерий. Обнаружено, что акрихин и хинин угнетают активность рибофлавиновых энзимных систем, что позволяет предположить наличие и в этом случае конкурентных взаимоотношений между упомянутыми противомаларийными веществами и витамином В₂. Возможно, что в данном случае проявляется другая форма антагонизма (неконкурентная). Некоторые вещества угнетают ферментные системы, которые способствуют фосфорилированию рибофлавина (например, монойодуксусная кислота, рибофлавин-5-фосфорная кислота и др.). Существует предположение, что антивитаминные свойства акрихина и хинина зависят от этого свойства.

Известны также антивитамины пиридоксина — 4-дезоксипиридоксаль, 5-дезоксипиридоксаль и метаоксипиридоксаль.

Ряд противотуберкулезных препаратов, представляющих собой гидразид изоникотиновой кислоты и его производные (тубазид, фтивазид, салюзид, метагид и др.), обладает антагонистическими свойствами по отношению к пиридоксину. Вызываемое этими препаратами побочное действие устраняется введением витамина В₆. Имеются данные (Макино) об антагонистическом действии пиридиновой части тиамин на пиридоксин. Введение этого вещества вызывает явления тяжелой интоксикации, ведущей к гибели животных. Это токсическое действие устраняется, если животным ввести пиридоксин. Особенно сильным антагонистом пиридоксальфосфата является фосфорилированный пиридин.

Структурным аналогом аскорбиновой кислоты является глюкоаскорбиновая кислота, которая инактивирует ее. Мыши, как известно, не нуждаются в витамине С (он синтезируется у них в организме) и не болеют цингой. Однако введение мышам с пищей глюкоаскорбиновой кислоты вызывает у животных цингу, излечиваемую аскорбиновой кислотой.

Примером неконкурирующего антагонизма может служить следующее. Для абсорбции витамина В₁₂ необ-

ходим внутренний антианемический фактор Касла. Обнаружено, что свинец угнетает активность этого фактора. Вследствие блокирования фактора Касла у экспериментальных животных при введении свинца развивается сначала гипохромная, а затем гиперхромная анемия, т. е. B_{12} -авитаминоз. Введение витамина B_{12} в короткий срок восстанавливает у животных нормальный состав крови (при одновременном прекращении дачи свинца). Аналогичный антагонизм наблюдается между свинцом и фолиевой кислотой.

Другим примером неконкурирующего антагонизма являются витамин К и дикумарин. Первый, как известно, повышает способность крови свертываться, второй, наоборот, снижает эту способность крови. Оба свойства этих антагонистов — витамина и антивитамина — широко используются в медицинской практике.

Познание веществ, которые способны различными методами нарушать нормальную функцию витаминов в живой клетке, привело к более глубокому пониманию межуточного обмена у человека. Выяснение вопросов, относящихся к проблеме антиметаболитов, открывает большие перспективы в медицинской практике — возможность изыскания и получения новых химических веществ, специфически действующих при определенных патологических состояниях.

Глава

Взаим

Вита

ных в
ток и
ся на
обмен
(В. В.
рай, Л.
guinet

Вза

в напр
дельны
одного
и экск
Тракто
довани
мена в
лагая
витами
нескол
можно
связи м

Уст

в пище
с мочо
флавин
тамина
флавин
минозе

По

ствует
мозит

Взаимодействие витаминов

Витамины находятся в организме человека и животных в определенном взаимодействии между собой. Избыток или недостаток того или иного витамина отражается на обмене ряда других. По вопросу о взаимосвязи обмена витаминов имеется множество исследований (В. В. Ефремов, И. Б. Лихциер, С. Н. Мацко, Е. Ф. Шамрай, Л. А. Чаговец, Л. А. Черкес, Hansen, Niström, Sanguinetti, Marchetti, Viviani и др.).

Взаимоотношения между витаминами могут идти в направлении синергизма или антагонизма между отдельными витаминами и взаимозамещения. Введение одного витамина зачастую вызывает усиление обмена и экскреции с мочой другого витамина или ряда других. Трактовка вопроса, несмотря на многочисленные исследования, достаточно сложна, а механизм регуляции обмена витаминов остается нераскрытым. Все же, располагая уже некоторыми сведениями о взаимодействии витаминов, необходимо при одновременном применении нескольких витаминов с лечебной целью учитывать возможность их антагонизма, синергизма и физиологические связи между собой (М. С. Вовси).

Установлено, что чем выше содержание витамина С в пищевом рационе, тем больше выводится витамина В₂ с мочой; возможно, что потребность организма в рибофлавине снижается при увеличении дозы вводимого витамина С. Известно также, что недостаток в пище рибофлавина нарушает обмен витамина С. При В₂-гиповитаминозе снижается уровень витаминов С и В₁ в тканях.

По наблюдениям А. И. Минкиной, витамин В₁ способствует сохранению в тканях витамина С, так как тормозит окисление аскорбиновой кислоты (рН 4,2—5,7).

Таким образом, устанавливается определенное взаимодействие между витаминами С, В₁ и В₂, что выдвигает вопрос о целесообразности сочетанного их применения в правильном количественном соотношении. Эти соотношения должны исходить из установленных физиологических норм потребности в витаминах.

В. М. Селиванова и В. А. Богданова показали на здоровых людях, что при увеличении дозы аскорбиновой кислоты с 50 до 100 мг в сутки наблюдается резкое увеличение, почти вдвое, выделения с мочой не только витамина С, но и витамина В₁₂. В другой работе В. М. Селиванова с соавторами установила на здоровых людях, что после двухмесячной витаминизации по 150 мг аскорбиновой кислоты в сутки, перорально, у испытуемых лиц увеличивается уринарная экскреция аскорбиновой кислоты (с $0,19 \pm 0,01$ до $0,7 \pm 0,08$ мг/час) и содержание в ней лактона 4-пиридоксиновой кислоты (в среднем с $52,21 \pm 5,01$ до $108,5 \pm 8,7$ γ/час). Таким образом, введение испытуемым лицам аскорбиновой кислоты в количестве, несколько превышающем физиологические дозы, вызывало значительное увеличение выделения с мочой витаминов В₆ и В₁₂, что указывает на наличие взаимосвязи в обмене этих витаминов в организме.

В многочисленных исследованиях (В. Н. Букин, М. Ю. Запрометов, А. Л. Курсанов, К. Л. Поволоцкая, Е. Ф. Шамрай и др.) установлена отчетливая взаимосвязь в отношении синергического действия между витаминами С и Р.

Было показано, что на диете с очень низким содержанием аскорбиновой кислоты цинга не развивается или возникает в значительно более отдаленный срок, если в рацион включен витамин Р. Без витамина Р на указанном рационе у животных быстрее развиваются явления цинги. Предполагают, что витамин Р способствует удовлетворению потребности в витамине С за счет содержащейся в организме аскорбиновой кислоты.

При лечении цинги аскорбиновой кислотой в сочетании с витамином Р терапевтическая эффективность выше, чем при лечении одной аскорбиновой кислотой. Добавление витамина Р позволяет даже несколько уменьшить дозу аскорбиновой кислоты.

По данным Л. А. Курсанова, резистентность капилляров (определявшаяся по величине кровоизлияний

в коже морских свинок после вакуумных присосок) значительно выше у животных, получавших витамины С и Р, по сравнению с животными, получавшими только витамин С. Таким образом, совместное действие витаминов Р и С — снижать проницаемость сосудов — выражено сильнее, чем каждого в отдельности.

Витамины С и Р являются синергистами и в отношении антидикумаринового действия (Balducci, Martyn, Swayne).

Известно о наличии синергизма в действии фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Лечение болезни Аддисона — Бирмера фолиевой кислотой в сочетании с витамином В₁₂ позволяет уменьшить дозы обоих витаминов без снижения клинического эффекта. Вместе с тем, как указывалось ранее, витамин В₁₂ участвует в превращении фолиевой кислоты в ее активную форму — фолиновую кислоту.

В эксперименте было установлено, что недостаток витамина В₁₂ ведет к исчезновению в крови фолиновой кислоты, введение витамина В₁₂ вызывает ее появление в крови (Pfander и др.).

При патологических состояниях наблюдаются некоторые отклонения от указанной закономерности. По данным И. Б. Лихциера с сотрудниками, введение больным с субтропической анемией фолиевой кислоты вызывает понижение содержания витамина В₁₂ в крови и моче, а введение витамина В₁₂ способствует повышенному выделению с мочой фолиевой кислоты. При циррозе печени наблюдается обратная картина: введение фолиевой кислоты вызывает повышение содержания витамина В₁₂ в крови, а введение витамина В₁₂ понижает уринарную экскрецию фолиевой кислоты. Таким образом, при разных формах патологического процесса взаимодействие между фолиевой кислотой и витамином В₁₂ может изменяться в зависимости от характера патологии (например, при циррозах печени вследствие нарушения депонирования витамина В₁₂ в печени) и отличается от взаимодействия этих витаминов у здоровых людей.

В другом наблюдении было показано, что парентеральное введение в лечебных дозах витамина В₁₂ больным язвенной болезнью вызывало понижение содержания витамина В₆ в сыворотке крови и выделения 4-пиридоксиновой кислоты с мочой; наряду с этим повышалось

выделение ксантуреновой кислоты с мочой после нагрузки триптофаном, что может быть связано с развитием у больных состояния B_6 -витаминной недостаточности. Возможно, что в данном случае идет речь об антагонизме между витаминами B_{12} и B_6 , тем более что была выявлена и обратная закономерность: введение больным витамина B_6 вызывало понижение содержания витамина B_{12} в сыворотке крови (С. М. Бременер с соавторами). Авторы отметили также снижение содержания дифосфопиридиннуклеотидов в крови и экскреции N_1 -метилникотинамида с мочой после введения больным витамина B_{12} .

Значительный интерес представляет вопрос о взаимодействии жирорастворимых витаминов А и D, а также А и Е. Выше указывалось, что витамин А (как и витамины B_1 , B_2 и РР) может значительно уменьшать явления D-гипервитаминоза. Имеются данные, что витамин D может снижать токсическое действие витамина А. Так, большие дозы витамина D повышают свертываемость крови, пониженную при А-гипервитаминозе. По наблюдениям Grant и О'Нара, у овец при большом содержании в кормах каротина и отсутствии запасов в организме витамина D может развиваться рахит. Таким образом, взаимодействие между витаминами А и D имеет, по-видимому, антагонистический характер. Совместное применение обоих витаминов в больших дозах препятствует развитию как D-, так и А-гипервитаминоза.

В эксперименте при отравлении морских свинок хлорнафталином истощаются запасы витамина А в печени, введение витамина Е предотвращает исчезновение витамина А из печени животных; таким образом, действие витамина Е по отношению к витамину А имеет как бы защитный характер.

Витамин Е по отношению к витамину А и каротину обладает антиокислительным действием. Токоферол предохраняет от окисления витамин А не только в пищевом продукте, но и в кишечнике животных. При добавлении в корм витамина Е у животных наблюдается более высокая концентрация каротина в крови и витамина А в печени. Аскорбиновая кислота усиливает это защитное действие витамина Е. Токоферол способствует усвоению организмом каротина. В эксперименте он удлиняет жизнь животных, находящихся на диете без витамина А. Предполагают, что антиокислительное дейст-

вие вита
ствия ви
В раб
казано,
с лечеб
зы, но да
вызвать
Автор
и 10 мг
 B_1 и на
мина B_2
и больн
нальным
так как
активной
ностью
Доза 10
ных выз
лазы и
ви. У бо
пиридок
жания р
витамина
ных доз
на B_2 в
что введ
менения
быть не
витами
Взаи
один по
минов,
процесс
По д
вает деп
в этом с
зовании
пурпура
менно с
новлено
А, учас
тому, в
зритель

вие витамина Е является основой синергетического действия витаминов А и Е.

В работах Л. И. Силиной и А. С. Безуглой было показано, что беспорядочное введение витаминов группы В с лечебной целью может не только не принести пользы, но даже нанести ущерб здоровью, так как способно вызвать недостаток других витаминов этой же группы.

Авторы исследовали влияние витамина В₆ в дозе 2 мг и 10 мг на обмен свободной и связанной форм витамина В₁ и на выведение его с мочой, а также на обмен витамина В₂. Наблюдения проводились на здоровых лицах и больных. Исследования показали, что наиболее рациональным явилось введение 2 мг пиридоксина в сутки, так как на этой дозе повысилось содержание в крови активной формы витамина В₁ — кокарбоксилазы и полностью исчезла свободная форма витамина В₁ в крови. Доза 10 мг оказалась менее эффективной, ибо она у больных вызвала некоторое понижение уровня кокарбоксилазы и появление свободной формы витамина В₁ в крови. У больных с различными неврозами введение 2 мг пиридоксина вызывало более заметное повышение содержания рибофлавина в крови, чем при назначении 10 мг витамина В₆ в день. У здоровых людей введение различных доз пиридоксина не влияло на содержание витамина В₂ в крови. Приведенные наблюдения показывают, что введение в организм одного витамина вызывает изменения в обмене других витаминов; эта реакция может быть неодинаковой в зависимости от дозы вводимого витамина.

Взаимодействие витаминов проявляется не только один по отношению к другому или группе других витаминов, но также во влиянии на различные обменные процессы, происходящие в организме.

По данным Stepp с соавторами, витамин С задерживает депонирование витамина А в печени, т. е. действует в этом случае как антагонист. В то же время при использовании витамина А для восстановления зрительного пурпура улучшается темновая адаптация, если одновременно с витамином А назначать витамины В₂ и С. Установлено, что в химии палочкового зрения, кроме витамина А, участвует также никотинамид, витамин Е и, по-видимому, витамин В₆, который принимает участие в синтезе зрительного пурпура (Collins и др.).

Система апофермента ретиненредуктазы, играющая важную роль в процессах фоторецепции, является хорошим примером синергетического взаимодействия перечисленных выше витаминов. Установлено, что процессы роста и формирования костей и зубов протекают при взаимодействии витаминов А, D и С.

Пониженная свертываемость крови у крыс при А-гипервитаминозе, вызванная снижением протромбинообразовательной функции печени, восстанавливается до нормы после введения витамина К. Предполагают, что К-витаминная недостаточность у крыс при А-гипервитаминозе связана с нарушением синтеза в их кишечнике витамина К. У животных, не синтезирующих витамин К, большие дозы витамина А не оказывали влияния на содержание протромбина и свертываемость крови.

Витамины А и Е при одновременном введении в некоторых наблюдениях способствовали понижению уровня холестерина и уменьшали накопление холестерина в стенках сосудов.

Известно взаимодействие холина с другими витаминами группы В, в частности с витаминами В₁ и РР. Так, при диете, бедной белками и холином, витамин В₁ способствует развитию жировой инфильтрации печени, поскольку он ускоряет переход углеводов в жиры, и в этих условиях он благоприятствует развитию жировой инфильтрации печени. Введение холина препятствует развитию жировой инфильтрации, так как холин активизирует обмен фосфолипидов, что способствует удалению жира из печени.

Никотиновая кислота в эксперименте тормозит липотропное действие холина. На безбелковой диете, содержащей холин и никотиновую кислоту, развитие жировой инфильтрации печени происходит быстрее, чем на этом же рационе, но без никотиновой кислоты. Иначе говоря, никотиновая кислота ускоряет развитие жировой инфильтрации печени, в то время как холин тормозит этот процесс. Таким образом, оба витамина в этих условиях находятся в состоянии антагонизма: один оказывает липотропное действие, а другой — антилипотропное.

Как видно из изложенного, взаимодействие витаминов является сложным физиологическим процессом, еще недостаточно изученным и имеющим весьма существенное значение в жизнедеятельности организма.

глав

Вит

Вит

с горм
венное

Вит

ределя
торых
внутре

кое не
и в зн
зы, на
свойст

В

дит к
желез
в сво
вита
нов в
вита

Суп

времен
зывать
кции с
приме
монал
тыват
эффек
сниже
тагони
синерг

Во
ре; в

Глава XXVIII

Витамины и гормоны

Витамины находятся в определенном взаимодействии с гормонами; многие из них оказывают весьма существенное влияние на функции желез внутренней секреции.

Витамины участвуют в образовании гормонов и определяют зачастую интенсивность их действия. В некоторых случаях витамины стимулируют функции желез внутренней секреции, в других, наоборот, угнетают. Такое неодинаковое влияние зависит от ряда причин и в значительной степени от исходного состояния железы, наличия и течения патологического процесса в ней, свойств и дозировок самого витамина.

В некоторых случаях недостаток витаминов приводит к патологическим изменениям в строении и функциях железы внутренней секреции. Вместе с тем и гормоны в свою очередь оказывают влияние на обмен различных витаминов. А. М. Утевский полагает, что обмен витаминов в организме регулируется в процессе взаимодействия витаминов и гормонов.

Существенно важным представляется и то, что одновременное применение витаминов и гормонов может оказывать как синергетическое действие на различные функции организма, так и антагонистическое. При широком применении с лечебной и профилактической целью гормональных и витаминных препаратов необходимо учитывать характер взаимодействия этих веществ; иначе эффективность их лечебного действия может быть резко снижена или даже противоположна ожидаемой (при антагонизме) или, наоборот, значительно повышена (при синергетическом действии).

Вопросы эти еще недостаточно освещены в литературе; в ряде случаев получены разноречивые данные.

В данном кратком обзоре мы остановимся на исследованиях, относящихся к вопросу о взаимодействии витаминов и гормонов щитовидной и паращитовидной желез, надпочечников, гипофиза, поджелудочной и половых желез.

Влияние витаминов на щитовидную железу. Имеются данные о наличии взаимосвязи между обменом аскорбиновой кислоты и функцией щитовидной железы. Введение в организм тироксина вызывает снижение аскорбиновой кислоты в органах, наиболее богатых этим витамином (надпочечники, печень). После тиреоэктомии содержание аскорбиновой кислоты в этих же органах повышается. По-видимому, при гипертиреозидизме повышается потребность организма в аскорбиновой кислоте, так как тироксин способствует мобилизации аскорбиновой кислоты из упомянутых органов и переходу в кровь, после чего аскорбиновая кислота постепенно экскретируется с мочой.

Л. Ф. Хомицкая показала в эксперименте, что галаскорбин (комплексный препарат витамина Р и аскорбиновой кислоты) снижает повышенную функцию щитовидной железы, не влияет на нормальную и усиливает пониженную.

Вместе с тем И. С. Дергачев и сотрудники, изучая влияние витамина Р на железы внутренней секреции, приходят к выводу, что действие этого витамина на состояние щитовидной железы морских свинок противоположно действию аскорбиновой кислоты. В то время как дополнение к диете Лекока аскорбиновой кислоты вызывает некоторое повышение функции щитовидной железы при нерезкой ее гипофункции, введение дополнительно в рацион витамина Р (катехины), наоборот, способствует понижению функции щитовидной железы.

При повышенной функции щитовидной железы в связи с усилением обменных процессов потребность организма в аскорбиновой кислоте повышается. В. М. Мережинский и М. Ф. Силаева отметили в эксперименте изменения в обмене аскорбиновой кислоты у белых крыс, получавших метотирин, угнетающий функцию щитовидной железы. М. М. Эйдельман изучала влияние витамина Р на некоторые показатели обмена адреналина и аскорбиновой кислоты при нарушенной функции щитовидной железы после введения метилтиоурацила. Введение

метилтиоурацила морским свинкам сопровождалось уменьшением содержания аскорбиновой кислоты в их надпочечниках; вместе с тем в надпочечниках морских свинок, получавших метилтиоурацил и витамин Р, содержание адреналина было больше, чем у животных, которым давали антитиреоидный препарат без витамина Р. Автор на основании полученных данных приходит к заключению о наличии определенной взаимосвязи между гормоном щитовидной железы и обменом аскорбиновой кислоты и витамина Р.

Изменения в функции щитовидной железы под влиянием витамина А наблюдал в эксперименте Н. Б. Луцук, показавший, что при недостаточном или чрезмерном поступлении в организм животных витамина А в щитовидной железе происходят изменения, ведущие к снижению ее функциональной активности. Lipsett и Wintzler отметили, что образование тироксина уменьшается при недостатке витамина А в организме, а концентрация йода в щитовидной железе выше, чем у животных без А-витаминной недостаточности. Благоприятный эффект, получаемый в отдельных клинических наблюдениях в связи с применением витамина А при базедовой болезни, в комбинации с общепринятыми методами лечения дает возможность высказаться в пользу целесообразности использования этого витамина при гиперфункции щитовидной железы (см. стр. 316).

В клинике влияние витамина В₁ на больных с гиперфункцией щитовидной железы было изучено М. А. Ташевым. Автор на основании клинических и биохимических данных выявил, что более выраженная нормализация функции щитовидной железы была достигнута у больных, получавших, кроме обычного лечения (6-метилтиоурацил, микродозы йода, 40% раствор глюкозы внутривенно, инсулин, бромиды), витамин В₁, по сравнению с контрольной группой, получавшей упомянутое лечение, но без витамина.

Отдаленные результаты лечения также были более благоприятными в группе больных, получавших витамин В₁. Автор рассматривает полученный эффект как результат торможения витамином В₁ повышенной функции щитовидной железы.

Необходимо учесть, что повышенный основной обмен при тиреотоксикозе связан с усилением обмена углево-

дов, что в свою очередь сочетается с большим расходом витаминов. Поэтому введение больному с гиперфункцией щитовидной железы больших доз витамина В₁ имеет своей целью главным образом покрыть повышенный расход этого витамина и предупредить возможность развития В₁-витаминной недостаточности.

Установлена также взаимосвязь между витамином Е и щитовидной железой. Было показано, что после введения в течение 15 дней перорально или внутримышечно морской свинке витамина Е у нее наблюдалась гиперемия щитовидной железы пропорционально дозе введенного витамина (Ferrario, Pansa). Предполагают, что витамин Е стимулирует образование тиреотропного гормона.

Влияние витаминов на гипофиз и надпочечники. Наиболее высокая концентрация аскорбиновой кислоты (1 мг на 1 г ткани) наблюдается в надпочечниках и особенно в фасцикулярной и ретикулярной зонах, где имеется более высокая концентрация глюкокортикоидов. Вместе с тем экспериментальные и клинические наблюдения указывают на наличие глубокой связи между функцией коры надпочечников и аскорбиновой кислоты. Предполагают, что этот витамин активирует синтез стероидных гормонов, а также оказывает влияние на функцию передней доли гипофиза.

Недостаток аскорбиновой кислоты в организме приводит к гипертрофии надпочечников вследствие усиленной секреции гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ). При цинге содержание глюкокортикоидов в надпочечниках у экспериментальных животных резко понижено. Ряд нарушений у больных бери-бери зависит от поражения надпочечников.

З. Ж. Гудэ с сотрудниками показали в эксперименте, что под влиянием аскорбиновой кислоты у крыс и скорбнутых морских свинок повышается выведение 17-кетостероидов и кортикоидов с мочой, однако это повышение более выражено при введении животным галаскорбина. Аскорбиновая кислота предохраняет адреналин от разрушения и способствует восстановлению дегидроадреналина (неактивная, обратимо окисленная форма адреналина) в адреналин. По данным Н. Н. Березовской, изучавшей влияние витаминов Р и С на окисление адреналина в надпочечниках, аскорбиновая кислота,

введенная морским свинкам, оказывала стабилизирующее действие на адреналин, в то время как добавление витамина Р (из чайных листьев) приводило к повышению содержания окисленной формы адреналина (дегидроадреналина) в надпочечниках.

Повышенная гормональная активность надпочечников, вызываемая введением АКТГ, повышает в эксперименте потребность в витамине В₁ (Ю. Ф. Удалов).

По данным Н. А. Земцовой, длительное введение АКТГ здоровым и больным ревматизмом детям значительно снижает содержание в крови дипиридиннуклеотидов, кокарбоксилазы и аскорбиновой кислоты, особенно на высоте его введения, что может указывать на повышенную потребность организма в этих витаминах. Изменения в обмене витаминов В₁, РР и С подтверждены автором в эксперименте на собаках после введения кортизона. Таким образом, усиленная секреция надпочечников может повышать потребность в том или ином витамине, изменять течение процесса обмена витаминов.

При изучении влияния витамина С на функциональное состояние коры надпочечников у лиц пожилого возраста (Б. Л. Смолянский) было установлено, что выделение с мочой 17-кетостероидов с возрастом постепенно снижается, проба Торна более чем у 60% обследованных была отрицательной, что указывает на некоторое ослабление функции коры надпочечников в пожилом возрасте. После проведенной С-витаминизации значительно повысилась экскреция с мочой и содержание в крови 17-кетостероидов (после однократного введения 500 мг аскорбиновой кислоты и особенно после 12—14 дней витаминизации); проба Торна после витаминизации оставалась отрицательной только у 28% из числа обследованных. Содержание в моче 17-кетостероидов повышалось после однократной дозы аскорбиновой кислоты на 72% и после длительного введения — на 84%; соответственно содержание 17-кетостероидов в крови повысилось на 73 и 68%. Таким образом, в клинических наблюдениях подтверждаются экспериментальные данные об активизации аскорбиновой кислотой синтеза гормонов коры надпочечников у лиц пожилого возраста (60—80 лет).

И. Н. Ведрова и А. С. Салихов наблюдали повышение выделения 17-кетостероидов у больных псориазом, леченных витамином А. Авторы приходят к выводу, что

витамин А стимулирует кору надпочечников и вызывает хороший терапевтический эффект у тех больных, у которых имелось повышение экскреции 17-кетостероидов.

И. Б. Вейнеров с сотрудниками изучали обмен витаминов группы В и 17-кетостероидов у больных себореей; в настоящее время это заболевание рассматривается как следствие нервно-эндокринных расстройств, а также нарушений витаминного обмена. Авторами выявлено существенное нарушение экскреции с суточной мочой витаминов группы В (пантотеновой кислоты, пиридоксина, рибофлавина) и 17-кетостероидов; выделение биотина и тиамина остается в пределах нормы. При введении больным с пониженной экскрецией 17-кетостероидов, рибофлавина или пиридоксина в течение 10—20 дней повышалось содержание 17-кетостероидов в моче, что позволяет предположить, что указанные витамины влияют на образование 17-кетостероидов в организме человека.

Под влиянием больших доз витамина В₁ в эксперименте понижается функция передней доли гипофиза.

Влияние на паращитовидные железы. А. О. Зевальд показал в эксперименте на собаках с частично удаленными паращитовидными железами, что витамин В₁ может стимулировать функцию оставшейся части паращитовидной железы.

Известна также связь между витамином D и паратиреогормоном. Е. М. Лепский считает, что недостаточность витаминов, в том числе и витамина D, ведет через нервную и эндокринную системы к усилению секреции паратиреогормона, что приводит к гипофосфатемии, наблюдаемой у детей, больных рахитом.

Влияние на поджелудочную железу. Т. Н. Забелиной было установлено, что у многих больных болезнью Боткина кровь не обладает инсулярной активностью, что говорит об угнетении инкреторной функции поджелудочной железы при данном заболевании.

После введения рибофлавина у большинства больных наблюдалось повышение инсулярной активности крови. Возможно, что витамин В₂ стимулирует инсулярный аппарат поджелудочной железы при болезни Боткина.

3. Г. Протасова установила, что после нагрузки витамином В₁ у больных сахарным диабетом выделение этого витамина с мочой было значительно ниже, чем у практически здоровых людей.

Влияние на функцию половых желез. О значении витамина Е для нормальной функции половых желез указывалось в главе о витамине Е.

При недостатке витамина С развиваются различные нарушения в функции половых желез, приобретающие при далеко зашедшем С-авитаминозе необратимый характер.

При недостатке в организме витамина В₁ снижается инактивация эстрогенов в печени. Накопление их ведет к различным патологическим явлениям: мастопатии, атрофии яичников, метроррагии и др.

Синергетическое действие между гормонами и витаминами. Установлено и синергетическое действие между некоторыми витаминами и гормонами. Gerocarni и Caldarera на основании проведенных экспериментальных исследований приходят к выводу о синергетическом влиянии кортизона и витамина В₆, которое проявляется в быстром и заметном противовоспалительном действии и восстановлении повреждений кожи у крыс. Автор предполагает, что кортизон действует на определенные клеточные энзимы, связанные с витамином В₆. По данным Schmitz, Hartman, Brownell, введение кортикостероидных гормонов тормозит развитие В₁-авитаминоза в эксперименте. Как показали клинические наблюдения, введение больным АКГТ и кортизона часто усиливает фармакологическое действие витамина В₁ (С. М. Рысс). Установлена также синергетическая связь между адреналином и витамином В₁: при недостатке витамина В₁ у больных бери-бери адреналин не повышает систолического давления.

Действие витаминов, подобное гормонам. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что в некоторых случаях витамины могут оказывать действие, подобное гормону.

А. И. Малаховский показал в эксперименте на крысах, что дифосфотиамин (активная форма тиамин), его комбинация с тиамин, а в некоторых случаях и тиамин действуют, как АКГТ. Однако при совмест-

ном применении витамина и АКТГ в тех же дозах не было отмечено выраженного потенцирования их совместного влияния на изучавшиеся показатели.

Известно также, что если животному удалить надпочечники, то оно быстро погибает. Но если после удаления надпочечников вводить пантотеновую кислоту, то животное продолжает жить несколько месяцев. Таким образом, витамин в какой-то степени временно восполняет недостающий гормон надпочечников.

Роль витаминов в превращениях гормонов. Некоторые витамины, по-видимому, играют важную роль в превращениях гормонов. Так, Tewes, вводя больным 11-дезоксикортикостерон вместе с аскорбиновой кислотой, получил результат, подобный наблюдаемому при введении кортизона. Автор предполагает, что аскорбиновая кислота играет важную роль в превращении одних кортикостероидов в другие.

При гистохимическом изучении надпочечников морских свинок, получавших диету с недостаточным содержанием аскорбиновой кислоты, Stepto с соотрудн. отмечал снижение в них активных кортикостероидов.

Влияние гормонов на превращения витаминов. Гормоны в свою очередь также способствуют превращениям некоторых витаминов. Например, по данным Chanda с соотрудн. экстракт гипофиза, содержащий тиреотропный и гонадотропный гормоны, способствует превращению каротина в витамин А.

По данным Е. А. Португальской, повышение функции щитовидной железы способствует превращению каротина в витамин А.

Кортизон обладает противоположным свойством: он тормозит превращение каротина в витамин А и уменьшает содержание его в печени.

Имеются экспериментальные данные об участии инсулярного аппарата поджелудочной железы в превращении каротина в витамин А. Так, при аллоксановом диабете у крыс вследствие нарушенной функции поджелудочной железы уменьшается способность кишечника превращать каротин в витамин А и содержание этого витамина в печени животных понижено (Rosenberg, Sobel).

Введение половых гормонов увеличивает содержание витамина А в крови у людей и животных, что, по-ви-

димому, связано с усилением превращения каротина в витамин А.

Таким образом, витамины и гормоны находятся в сложном взаимодействии и взаимосвязь эта значительно глубже и более существенна, чем представлялось до настоящего времени.

Следует добавить, что вопросы эти еще недостаточно изучены и исследования в указанном направлении продолжаются.

Витамины и иммунитет

Уже длительное время внимание исследователей привлечено к изучению роли витаминов в развитии иммунологических реакций организма. Было убедительно доказано, что недостаточность витаминов С, А, В₁, В₂, РР и других понижает иммунологическую реактивность организма и сопротивляемость различным инфекционным заболеваниям (туберкулез, брюшной тиф и паратиф, дизентерия, дифтерия и др.). Наблюдения проводились на экспериментальных животных, находившихся в состоянии гипо- и авитаминоза и искусственно зараженных возбудителями упомянутых инфекций.

Однако дальнейшие исследования показали, что значение витаминов в иммунологических реакциях организма не может быть связано только с состояниями недостаточности в тех или иных витаминах. Использование витаминов в качестве активных биологических стимуляторов с профилактической и лечебной целью обнаружило, что их положительное влияние на защитные реакции организма, на процессы образования иммунитета проявляется также в тех случаях, когда недостаточности витаминов не наблюдается.

Иммунологическая реактивность при витаминной недостаточности. Витаминная недостаточность и ее устранение достаточно четко вызывают имеющиеся сдвиги в реакциях иммунитета. Это было продемонстрировано экспериментально в отношении многих витаминов и ряда наиболее распространенных инфекций. Получены многочисленные данные, свидетельствующие об участии витаминов в гуморальных и клеточных защитных реакциях организма против бактериальных инфекций (А. М. Кирхенштейн, Э. П. Пландер и др.).

Отмечено, что при А-витаминной недостаточности вследствие понижения сопротивляемости организма часто наблюдается обострение латентных инфекций (дизентерия, ангина, хронические конъюнктивиты и др.), особенно у детей, возникновение инфекционных и так называемых простудных заболеваний (катар верхних дыхательных путей, ангина и др.). Некоторые сапрофиты при витаминной недостаточности становятся причиной патологического состояния. При А-витаминной недостаточности выявлено также снижение неспецифических защитных реакций организма, например снижение антибактериальной активности лизоцима и фагоцитоза (О. Андерсон; цит. по Э. М. Пландер). Понижается защитная реакция организма к детским инфекционным заболеваниям (корь, пневмония, скарлатина и др.) и туберкулезу.

По данным А. О. Натансона, у детей, умерших от кори, содержание витамина А в печени было снижено. В отношении ряда инфекций следует также учитывать, что при А-витаминной недостаточности снижается резистентность слизистых оболочек дыхательных путей к попавшему в организм инфекционному началу. В. И. Горбуновой была показана зависимость фагоцитарной реакции у крыс от суточной дозы витаминов А и В₂, а у морских свинок — от суточной дозы аскорбиновой кислоты.

При С-гиповитаминозе фаза переваривания микробов фагоцитами нарушается, в то же время первые фазы фагоцитоза (аттракция и поглощение микробов) оказываются даже усиленными. При С-авитаминозе подавляется проявление всех фаз фагоцитоза (А. Я. Муцениек). Автор предполагает, что отмечаемое при С-гиповитаминозе усиленное поглощение фагоцитами микробов в сочетании с неспособностью их переварить благоприятствует распространению возбудителей инфекции по всему организму.

В другом исследовании, проведенном на морских свинках, было выявлено, что состояние С-гиповитаминоза препятствует развитию и сохранению иммунитета к дифтерии. При дифтерии было установлено значительное снижение содержания витамина С в надпочечниках морских свинок. Введение дифтерийного токсина снижало содержание витамина С в надпочечниках

животных вплоть до 85%. Если морским свинкам вводить дифтерийный токсин и одновременно большие дозы аскорбиновой кислоты, то сопротивляемость токсину у животных резко повышается и они выживают в большем проценте случаев по сравнению с контрольной группой, не получавшей витамина С. Аналогичное явление было отмечено и при других инфекциях, в том числе при туберкулезе.

В то же время у животных, способных к биосинтезу аскорбиновой кислоты, наблюдалось повышение содержания витамина С в органах (в первую очередь в надпочечниках) при введении в организм бактериального токсина или патогенных микробов. Такая реакция может быть расценена как защитная, так как усиленный синтез аскорбиновой кислоты и использование этого витамина организмом для повышения иммунологической реакции способствуют ликвидации возникшей интоксикации.

Защитная роль витамина С особенно четко проявляется в отношении туберкулезной инфекции. Показано, что вакцинация БЦЖ обеспечивает развитие иммунитета против туберкулеза только на фоне нормального содержания в организме витамина С; при С-витаминной недостаточности иммунитет не развивается (Э. М. Пландер).

Введение животным в состоянии С-гиповитаминоза БЦЖ (перорально или подкожно) может явиться причиной образований туберкулезных поражений внутренних органов, вплоть до казеозного перерождения. Так, при энтеральной вакцинации большими дозами БЦЖ у 3 из 14 животных наблюдались патологоанатомические изменения с казеозным перерождением органов, и ни у одного из 8 животных, получавших витамин С, этих явлений не оказалось.

При недостаточности витаминов группы В также имелись изменения в иммунологических реакциях организма. Многочисленные экспериментальные наблюдения подтверждают, что при недостатке этих витаминов нарушается образование агглютинирующих и гемолитических антител. Для нормального синтеза антител необходимо участие витамина В₆, пантотеновой кислоты, биотина, тиамин. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при недостаточности фолиевой кислоты на-

ряду с нарушением образования лейкоцитов снижается число фагоцитов, а при недостатке в организме витаминов Е и D нарушаются клеточные и гуморальные реакции иммунитета.

Имеются исследования, в которых установлено влияние недостатка в пищевом рационе ряда витаминов на развитие инфекционного процесса. Отмечено, что недостаток в пищевом рационе витаминов А, С и группы В и животного белка вызывал у обезьян диарею. В этих исследованиях значительную роль, по-видимому, играло также отсутствие в пище белков животного происхождения.

Изучение влияния витаминов группы В на течение острой дизентерии позволило установить, что у больных, получавших эти витамины в дополнение к комплексной терапии, не отмечалось перехода острой дизентерии в хроническую (И. А. Канель).

Влияние витаминов на иммунологическую реактивность у людей. В. М. Васюточкин с сотрудниками проведены длительные наблюдения на двух группах здоровых людей. Одна группа находилась на обычном питании, другая — получала ежедневно дополнительно витамина А 3000 ИЕ, витамин С 100 мг, витамин В₁ 2 мг, витамин В₂ 2 мг, витамин РР 15 мг, пантотеновую кислоту 2 мг.

В группе, получавшей витамины, было отмечено снижение заболеваемости, в частности числа «простудных» заболеваний, заболеваний кожи, подкожной клетчатки и желудочно-кишечных; наблюдалось уменьшение дней нетрудоспособности по сравнению с группой, не получавшей витамины. Аналогичные наблюдения проведены Steiner в Германии в период второй мировой войны. На одном заводе была проведена в течение 8 месяцев С-витаминация 4000 рабочих различными дозами аскорбиновой кислоты. Контрольная группа витаминов не получала. В результате проведенного наблюдения было установлено, что если принять число простудных заболеваний (ангина, грипп, ревматизм и др.) в контрольной группе за 100, то среди рабочих, получавших по 100 мг аскорбиновой кислоты и больше в день, число заболевших составило лишь 32—33%. В этом случае снижение заболеваемости было достигнуто добавлением только одного витамина С, хотя в пи-

тании рабочих, очевидно, не хватало и других важных компонентов пищи (полноценные белки и жиры).

Влияние витаминов на иммунологическую реактивность животных. Имеются исследования, в которых изучалось действие витаминов на иммунологическую реактивность здоровых животных без явлений недостаточности какого-либо из витаминов. Так, О. В. Бухарин изучал влияние витамина B_{12} на повышение устойчивости белых мышей к фридлендеровской инфекции. Было установлено, что предварительное введение мышам витамина B_{12} (из расчета 5 γ /кг веса) с последующим заражением культурой бактерий Фридлендера значительно снижает смертность подопытных животных. Было также установлено, что витамин B_{12} повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, стимулирует ретикуло-эндотелиальную систему и усиливает выработку антител.

При изучении бактерицидных свойств крови у кроликов по отношению к золотистому стафилококку было показано, что кровь кроликов, которым предварительно вводили витамин B_{12} , обладала в 2 раза более высокими бактерицидными свойствами, чем кровь животных, получавших в те же сроки физиологический раствор.

А. П. Мороз установил, что под влиянием галаскорбина повышается иммунобиологическая активность организма в отношении выработки ОН-брюшнотифозных агглютининов и комплементсвязывающих антител, а также фагоцитарная активность нейтрофилов по сравнению с контрольными животными, получавшими обычный рацион питания, в состав которого входила также аскорбиновая кислота.

Препараты никотиновой кислоты (никотинат натрия и соединение амида никотиновой кислоты с антипирином — препарат «никодон») в эксперименте активизировали все стороны фагоцитарной реакции, а в известной степени нормализовали и лейкопоз у животных (кошек), подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 800 г без фильтра в течение 10 минут. В результате облучения у животных наступила острая лучевая интоксикация, сопровождавшаяся прогрессивным падением активности и интенсивности фагоцитоза, а также ослабление бактериолиза фагоцитами. Таким образом, введение облученным животным препаратов никотино-

вой кислоты способствовало повышению у них защитных иммунологических реакций.

Было изучено в эксперименте влияние витамина В₆ на фагоцитарную функцию лейкоцитов при экспериментальном остром гепатите, вызванном введением четыреххлористого углерода. В проведенных наблюдениях фагоцитарная активность лейкоцитов в процессе лечения пиридоксином все время возрастала, при этом отмечалось увеличение фагоцитарного числа и особенно процента активных фагоцитов. Так, у крыс на 7-й день лечения пиридоксином фагоцитировавшие лейкоциты составляли $14\% \pm 1,56$; на 10-й день — $41\% \pm 2,11$ и на 20-й день — $49,5\% \pm 2,22$. Следовательно, введение витамина В₆ животным с острым токсическим гепатитом способствует возвращению к норме клеточного фактора естественного иммунитета как в количественном, так и в качественном отношении.

Приведенные краткие данные о влиянии витаминов на развитие иммунитета позволяют сделать вывод об огромной роли, которую играют эти пищевые факторы в профилактике и терапии инфекционных болезней.

Обогащение витаминами пищевых продуктов и готовой пищи

Изобилие и разнообразие продуктов питания гарантируют население от авитаминозов, однако не всегда обеспечивают постоянное получение витаминов в количествах, отвечающих физиологическим потребностям организма, и, следовательно, не исключают возможности развития гиповитаминозов. Возникновение последних особенно возможно в зимне-весенний период, когда содержание витаминов в овощах и фруктах падает, а потребление их снижается. Значительно уменьшается содержание витаминов при консервировании фруктов и овощей.

Витамины группы В (B_1 , B_2 , РР и др.), содержащиеся в хлебных злаках, постепенно теряются при помоле зерна и отсеивании отрубей. Чем тоньше помол, чем рафинированнее мука, тем меньше в ней остается витаминов группы В. Дальнейшие потери неизбежны в процессе выпечки хлеба под влиянием высокой температуры.

Некоторые витамины (главным образом витамины С и А) нестойки при кулинарной обработке и последующем хранении готовых блюд. Советскими витаминологами разработано немало эффективных способов сохранения витамина С (наименее стойкого) при кулинарной обработке пищи, однако эти методы еще недостаточно используются как в индивидуальном, так и в общественном питании.

Таким образом, возникает вопрос о необходимости обогащения пищи витаминами, или, как говорят, о «витаминализации» пищи. Особенно актуален этот вопрос в отношении витамина С, так как этого витамина чаще

других
точном
мых д
Чтоб
недоста
обходи
сударст
этих ме
распрос
жиры, с
таминиз
3) меро
ной обр
вой пиц
паратов
Обог
сообрази
дуктов
Нерацио
для обо
(наприм
джемов
не систе
потребно
В на
выявлен
витамина
Устан
(не соде
нов, час
изготовл
Пров
молока,
расчетом
дозу это
Пров
ном С
зимовки,
витамина
шоколад
детская
Одна
вого пот
25 с.

других недостает в пищевом рационе даже при достаточном его содержании в сырых продуктах, используемых для изготовления пищи.

Чтобы обеспечить население всеми витаминами при недостаточном содержании их в рационе питания, необходимо осуществить ряд мероприятий как в общегосударственном масштабе, так и индивидуально. К числу этих мероприятий относятся: 1) обогащение некоторых распространенных массовых продуктов питания (мука, жиры, сахар и др.) витаминными препаратами; 2) витаминизация готовой пищи аскорбиновой кислотой; 3) мероприятия по сохранности витаминов при кулинарной обработке и хранении пищевых продуктов и готовой пищи; 4) широкое использование витаминных препаратов.

Обогащение пищевых продуктов витаминами. Целесообразность обогащения витаминами пищевых продуктов массового потребления не вызывает сомнений. Нерационально использовать витаминные препараты для обогащения продуктов не массового потребления (например, фруктовых вод, конфет, халвы, вафель, джемов и т. п.), так как эти продукты потребляются не систематически и не могут каждодневно обеспечить потребность человека в витамине.

В настоящее время экспериментальными работами выявлена возможность обогащения муки препаратами витаминов B₁, B₂ и PP.

Установлена целесообразность обогащения жиров (не содержащих витамина A) — комбижиров, маргаринов, частично растительных масел — витамином A. При изготовлении маргарина вводят препараты витамина A.

Проводился также опыт обогащения витамином D молока, предназначенного для питания детей, с таким расчетом, чтобы 0,5 л молока содержали гигиеническую дозу этого витамина (500 ИЕ витамина D₂).

Проведены исследования по обогащению витамином C сахара для специальных целей (экспедиции, зимовки, детское питание и др.); выпускаются также витаминизированные кондитерские изделия (конфеты, шоколад), консервы, сухари, пищевые концентраты, детская мука, детские питательные смеси и т. п.

Однако витаминизация пищевых продуктов массового потребления (мука, хлеб, сахар, молоко, маргарин,

комбижир) пока еще проводится не систематически и в ограниченном количестве.

Обогащение готовой пищи витамином С. Данное мероприятие сравнительно простое и может осуществляться на каждом предприятии общественного питания, а также в домашних условиях. Для этого в первое или третье блюдо вводят аскорбиновую кислоту из расчета в среднем 100 мг для взрослого человека и 30—50 мг для ребенка до 7 лет (см. стр. 394).

Министерством здравоохранения СССР введена обязательная С-витаминизация питания в детских профилактических учреждениях (детские ясли, дома ребенка, детские санатории), в больницах и родильных домах; установлена обязательная С-витаминизация блюд в столовых, где питаются учащиеся ремесленных учебных заведений. Обязательная С-витаминизация указанных групп населения является важным лечебно-профилактическим мероприятием, так как предупреждает возможность развития С-витаминной недостаточности.

В учреждениях, где непосредственно проводится витаминизация, должна быть заведена специальная тетрадь, в которую ежедневно заносятся следующие сведения: а) наименование витаминизированного блюда; б) число витаминизированных порций; в) количество аскорбиновой кислоты (в миллиграммах), введенной в пищу; г) время витаминизации (число, месяц, час).

Ответственным лицом за проведение С-витаминизации может назначаться диетсестра или старшая медицинская сестра в больницах, родильных домах, санаториях и старшая или групповая сестра-воспитательница в яслях и домах ребенка, на предприятиях общественного питания — санитарный работник или заведующий столовой, или шеф-повар.

Для детей ясельного возраста рекомендуется обогащать аскорбиновой кислотой молоко или кефир. Грудным детям витаминизированное питание дается только с момента прикорма. До получения ребенком прикорма обогащают витамином С пищу матери или доноров женского молока.

С-витаминизация пищи должна проводиться в соответствии с Инструкцией Министерства здравоохранения СССР.

Контроль за правильностью проведения С-витаминизации пищи проводится местными санитарно-эпидемиологическими станциями.

СОХРАННОСТЬ ВИТАМИНОВ ПРИ КУЛИНАРНОЙ ОБРАБОТКЕ ПРОДУКТОВ И ХРАНЕНИИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И ГОТОВОЙ ПИЩИ

Наиболее существенное влияние на сохранность витамина С оказывают следующие факторы: методы обработки пищевых продуктов (механическая, тепловая обработка и др.); концентрация витамина С в блюде и реакция среды; наличие так называемых стабилизаторов витамина С в пище; посуда и объем содержимого в ней; сроки и условия хранения сырых продуктов и хранения и подогревания готовой пищи.

Укажем на некоторые из перечисленных факторов, имеющих наиболее важное значение для сохранности витамина С.

Овощи должны поступать целыми, неповрежденными, сухими, отсортированными и незагрязненными. Свежие овощи должны храниться в складских помещениях, хорошо вентилируемых, без естественного света, при температуре 1—3° и относительной влажности 85—90%. Несоблюдение этих условий ведет к более скорому увяданию овощей и большим потерям витамина С. Если указанные условия отсутствуют, то сроки хранения должны быть сокращены для картофеля, корнеплодов и свежей капусты до 3—5 дней, а для зелени (салат, шпинат, лук зеленый) — до 5—6 часов.

При хранении свежей зелени в неохлажденном помещении витамин С быстро разрушается. Так, щавель за 24 часа теряет 45% витамина С, шпинат за 4 часа — 20%, а в нарезанном виде за час потери достигают 34%.

Ряд мероприятий должен осуществляться в процессе кулинарной обработки (сортировка, мойка и очистка овощей). Срок пребывания овощей в моечных машинах не должен превышать 1½—2 минуты, а мойка вручную в ваннах должна быть не больше 10—15 минут с трехкратной сменой воды. Машинная очистка картофеля должна длиться не более 1½—2 минуты, других кор-

неплодов — не более 3—5 минут. Удлинение сроков мойки и очистки овощей увеличивает потери витамина С.

Овощные полуфабрикаты следует быстрее подвергать тепловой обработке, так как при хранении происходит дальнейшая потеря витамина С. Так, целые очищенные клубни картофеля за 24 часа хранения теряют 20% витамина С, картофель, нарезанный половинками — 30%, а кубиками — уже за 3 минуты теряет 40% витамина С.

Очень большое значение для сохранности витамина С имеет соблюдение определенных правил при тепловой обработке овощей. Сохранность витамина С в блюде значительно повышается, если очищенные и нарезанные овощи положить в кипящую воду. Под действием высокой температуры прекращается деятельность ферментов, превращающих аскорбиновую кислоту в дегидроаскорбиновую, которая очень неустойчива, особенно при нагревании. Следует учесть, что при кипении удаляется растворенный в воде кислород, в результате чего уменьшается окисление аскорбиновой кислоты.

Первые блюда следует варить только до готовности, а затем передавать на раздачу; продолжительная, часто не вызываемая необходимостью варка первого блюда ведет к потерям витамина С.

Выявлено, что витамин С лучше сохраняется при более высокой его концентрации в жидкой части блюда. Более высокая концентрация витамина С достигается добавлением препарата аскорбиновой кислоты в первые блюда или обогащением некоторых блюд концентратом шиповника.

Существенное значение имеет вопрос о стабилизирующем действии на витамин С ряда пищевых продуктов, в присутствии которых в известной концентрации витамин С сохраняется значительно лучше. Таким стабилизирующим действием обладают крахмал и крахмалосодержащие продукты: картофельная, пшеничная и ржаная мука. Может быть использован с этой целью также яичный альбумин, яичный порошок, мясо и рыба, а также сахар в концентрации не менее 20% и глюкоза 3% в вареньях и соках, имеющих слабокислую реакцию. Поваренная соль, добавленная в блюда со значительной кислотностью, также обладает стабилизирующим действием (Н. А. Брюханова).

Большое значение для сохранности витамина С имеет материал, из которого сделана посуда. Некоторые сплавы, в которые наряду с алюминием входят медь и железо, способствуют разрушению витамина С.

При соблюдении упомянутых выше условий хранения продуктов и приготовления пищи, предупреждающих разрушение витамина С, сохранность его в первых овощных блюдах может достигать 80% и более. Однако длительное хранение готовой пищи в горячем виде ведет к значительному понижению содержания в ней витамина С. Отрицательно действует на витамин С и вторичный подогрев готовой пищи, даже кратковременный.

Так как витамин С является менее устойчивым, чем остальные витамины, то соблюдение мер, предупреждающих его разрушение, обеспечит сохранность и других витаминов.

Способы обогащения готовых блюд, кефира и молока аскорбиновой кислотой

Таблетки аскорбиновой кислоты, рассчитанные по количеству порций, кладут в тарелку, куда заранее наливают небольшое количество (100—200 мл) жидкой части первого или третьего блюда, подлежащего витаминизации. Для более быстрого растворения таблеток их можно раздавливать в тарелке ложкой. Размешанный раствор аскорбиновой кислоты выливают в кастрюлю, содержащую витаминизируемое блюдо, а тарелку споласкивают частью этого же блюда и снова выливают в кастрюлю, после чего все содержимое кастрюли тщательно перемешивают. Витаминизированное блюдо должно поступать на раздачу, а витаминизация готовых блюд — производиться перед раздачей.

Для витаминизации кефира и молока используются таблетки аскорбиновой кислоты из расчета 200—250 мг на 1 л молока, чтобы в 200 г кефира или молока содержалось 40—50 мг аскорбиновой кислоты, т. е. физиологическая доза. Таблетки измельчают сначала до получения порошка, который постепенно, при постоянном помешивании, вводят в молоко. После введения аскорбиновой кислоты из витаминизированного молока изготавливают кефир. Витаминизация молока производится таким же способом, причем аскорбиновую кислоту вводят непосредственно перед закипанием молока. Обогащенное витамином С молоко должно храниться до употребления минимальное время. При длительном хранении молоко следует выносить на холод и оберегать от действия света. Более 15 часов хранить витаминизированное молоко нерационально, так как аскорбиновая кислота разрушается; С-витаминизация молока и кефира не изменяет их вкусовых свойств.

Л и т е р а т у р а

А. Отечественная

- Абдурахманов Ф. А. Медицинский журнал Узбекистана, 1959, I, 20.
- Александров В. Н. Сб. научных работ Архангельского института эпидемиологии и гигиены. Архангельск, 1960, 4, 89.
- Алескер Э. М. Терапевтический архив, 1949, 20, 3, 62.
- Алмоева Д. А. Фармакология и токсикология, 1952, XV, 1, 36.
- Алферова В. А., Раскин И. М. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 72.
- Андреев А. Ф. Клиническая медицина. Л., 1950, 4, 86.
- Андреев С. В. Витаминные ресурсы и их использование. М., 1961, сб. 5, 168. Изд. АН СССР.
- Андреев С. В. и Значкова А. А. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1961, 174.
- Андреев Г. В. Доклады АН СССР, 1954, 94, 6, 1133.
- Анисимов В. Е., Березовский Б. С. Казанский медицинский журнал, 1960, 5, 27.
- Аптекарь С. Г. Вопросы питания, 1960, 19, 1, 54.
- Арешкина Л. Я. Тезисы докладов и сообщений IV Всесоюзного совещания по витаминам. Изд. Московского университета. М., 1957, 3.
- Арипов А. Я. Здравоохранение Таджикистана, 1960, 5, 24.
- Арипов А. Я. В кн.: Циррозы печени. Труды Душанбинского медицинского института им. Авиценны. Душанбе, 1957.
- Артамонова А. Г. Здравоохранение Туркменистана, 1961, 3, 16.
- Арутюнов Г. А., Антуфьев И. И., Воробьев А. И., Кузнецов М. И., Удалов Ю. Ф., Шибунеев А. Г. Вопросы питания, 1962, XXI, 4, 3.
- Арутюнов В. Я. и Гуревич Е. И. Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 243.
- Афанасьева Е. К., Смагин В. Г. В сб.: Витаминные ресурсы и их использование. Сб. IV. Витамин Р, его свойства и применение. М., 1959.
- Ашбель С. И. и Арзяева Е. Я. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР, М., 1963, 101.
- Ашбель С. И., Гулина О. М. и Корнакова А. А. Материалы по вопросу промышленной токсикологии и клинических профессиональных болезней. Горьковский научно-исследовательский институт труда и профзаболеваний. Горький, 1956, сб. 8, 97.
- Бабаджанян М. Т., Калнынь В. Р., Косенко С. А., Костина Е. И. Вопросы питания, 1960, 5, 18.

- Бавина М. В. Влияние витамина D₂ на липиды крови и развитие экспериментального холестеринового атеросклероза. Автореф. дисс. М., 1952.
- Баев А. А. Биохимия, 1960, 25, 2, 328.
- Балла Ф. и Кисел М. Вопросы питания, 1962, 6, 21, 46.
- Белоногова-Ланг Н. С. Клиническая медицина, 1945, 7—8.
- Белоусова О. И. Медицинская радиология, 1960, 12, 75.
- Березовская Н. Н., Цейтлина А. Я. и Лапина С. А. Вопросы питания, 1962, 5, 26.
- Березовский В. М. Химия витаминов. М., 1959.
- Берзиня Л. Г. Вопросы туберкулеза. Труды Института экспериментальной медицины АН Латвийской ССР. Рига, II, 1957, 35.
- Бескоровайная З. Г. Обмен веществ и энергии. Труды Института экспериментальной и клинической медицины АН Латвийской ССР. Рига, 1962, III, 123.
- Беюл Е. А., Тихомирова А. Н., Соловьева Л. Я. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 40.
- Билюк М. Я. Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 30.
- Бобкова В. И. Вопросы кардиологии. М., 1959, 43.
- Богданова В. А. Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 102.
- Богданова Е. В. Витамины. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Л., 1958, 50.
- Бочков Н. П., Желиева З. Н., Куксова М. И., Уткин И. А. Вопросы физиологии и патологии обезьян. Сухуми, 1961, 235.
- Брагинский Б. М., Кардамова Х. Р. Циррозы печени. Труды Душанбинского медицинского института, 1957, 29, 39.
- Брагинский Б. М. и Кочетова Т. А. В кн.: Субтропические анемии. Сборник работ факультетской терапевтической клиники. Душанбе, 1955, 16, 77.
- Браунштейн А. Е. и Ефимочкина Е. Ф. Доклады Академии наук СССР, 1950, 2, 347.
- Браунштейн А. Е. Успехи современной биологии, 1947, 23, 1, 40; 1953, 35, 1, 27.
- Бременер С. М., Алферова В. А., Раскин И. М., Рогова К. А., Филиппова Г. С. Вопросы медицинской химии, 1965, 1.
- Бременер С. М., Гордон Р. И., Рогова К. П., Селецкая Р. Я. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 137.
- Бременер С. М., Селецкая Р. Я., Пипко А. С., Рогова К. П. Антибиотики, 1964, 7.
- Бременер С. М., Великовская М. М., Зуева З. В., Ланина Н. В., Тарнопольская П. Д. Вестник АМН СССР, 1963, 2.
- Бременер С. М., Гордон Р. И., Киржнер Л. С., Курашова Д. Б., Раскин И. М. Клиническая медицина, 1960, 38, 12, 100.
- Бременер С. М., Гордон Р. И., Киржнер Л. С., Курашова Д. Б., Раскин И. М. Труды II научной конференции. М., 1962, 253.

- Бременер С. М. и Зубкова Е. И. Физиология и патология кишечника. Рефераты докладов. М., 1962, 73.
- Бременер С. М. и Плавник М. С. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 113.
- Брюханова Н. А. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 15.
- Букин В. Н., Арешкина Л. Я., Куцова Л. С. Витамин В₁₂ и его клиническое применение. М., 1956, 5.
- Букин В. Н. Витаминные ресурсы и их использование. Сб. 5. Витамин В₁₂, его биосинтез, функции и применение. Изд. АН СССР. М., 1961, 5.
- Букин В. Н., Ерофеева Н. Н. Доклады АН СССР, 1954, 98, 1011.
- Буковская А. Б. В кн.: Вопросы кардиологии. М., 1959, 63.
- Буловская Л. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 44, 9, 68.
- Бунин К. В. IV Всесоюзное совещание по витаминам. Тезисы докладов, 1957, 68.
- Буртнек Э. М., Даболинъ З. В. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 26.
- Бухарин О. В. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961.
- Ваганэ Э. П. Здравоохранение советской Эстонии, 1962, 1, 18.
- Вайнбаум Я. С. Клиническая медицина, 1961, 2, 108.
- Вальчук Н. И., Скакун Н. П., Пасечник И. Х. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминов. М., 1960, 7.
- Васильева О. Г., Зорина Л. А., Санина Ю. П. Гигиена труда и профзаболеваний, 1961, 6, 30.
- Василенко А. С., Васильченко Т. А. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 105.
- Власько О. П. IV съезд фтизиатров УССР. Авторефераты докладов. Львов, 1962, 205.
- Васюточкин В. М. Вопросы питания здорового и больного человека. Рига, 1960, 43.
- Васюточкин В. М. Труды Военно-морской медицинской академии. Л., 1956, IV.
- Вашко Е. М., Слюсарев Ф. М. Тезисы докладов III научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР, 1960, 40.
- Ващук А. С. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 21.
- Вендт В. П. Провитамин и витамин D₃. Автореф. дисс. Киев, 1961.
- Вермель Е. М. Клиническая медицина, 1960, 38, 4, 23.
- Вильнянский Л. И., Белозеров П. Т., Мирошников В. И. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 80.
- Винцентини К. М. и Гиршман М. П. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 193.
- Власов К. Ф. Клиническая медицина, 1948, 26, 4, 40.

- Вовси М. С. Труды X Всесоюзной конференции терапевтов. Заключение. М., 1959.
- Войцеховский С. И. и Мильгштейн В. Теория и практика физической культуры, 1962, 25, 6, 53.
- Волгарев М. Н., Фильчагин Н. М. Вопросы питания, 1962, 21, 3, 40.
- Гаджиев Н. А. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 1, 126.
- Гайденоко А. И. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 9.
- Ганелина И. Н. Вопросы медицинской химии, 1962, 8, 3, 236.
- Гаркуша В. И. Медицинский журнал Узбекистана, 1960, 4, 30.
- Гершанович В. Н. Об обмене витамина В₁₂ при субтропических анемиях. Автореф. дисс. Душанбе, 1957.
- Гершанович В. Н., Межанская Н. С. Циррозы печени. Труды Душанбинского медицинского института им. Авиценны. Душанбе, 1957, 33.
- Гилунова Н. И. Тезисы докладов III научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 42.
- Главинская Т. А. и Сахарова В. С. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 83.
- Голикова Е. Н., Кунцман Е. С., Пигрова З. К., Герасимова Н. Ф. В кн.: Вопросы бактериологии, иммунологии и химиотерапии при кишечных инфекциях. Л., 1958, 204.
- Голикова Е. Н. В кн.: Вопросы патологии детского возраста. Сборник научных работ. Л., 1959, 105.
- Голынская Б. С. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 256.
- Гольдберг Д. И., Лаврова В. С. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1961, 5, 1, 3.
- Горбачев В. В. Здравоохранение Белоруссии, 1962, 6, 12.
- Горбунова В. И. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 12.
- Гордон Р. И. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 83.
- Гордон Р. И. Вестник АМН СССР, 1961, 12, 20.
- Гордон О. Л., Маркова Г. Ф., Махкамова М. М. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 130.
- Горкин В. З. Украинский биохимический журнал, 1962, 4, 74.
- Горшкова А. М. Медицинский журнал Узбекистана, 1960, 3, 15.
- Гребеньков С. Г. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 169.
- Григоров Ю. Г. Врачебное дело, 1959, 5, 431.
- Григоров Ю. Г. Вопросы питания, 1959, 6, 29.
- Гроссман Ю. С. Фармакология и токсикология, 1950, 13, 1, 18.

- Гудэ З. Ж., Шибба Г. В. и Дьяченко Р. А. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 26.
- Гудэ З. Ж. В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Киев, 1962, 225.
- Гусаров А. С., Лейбман В. И. Вестник дерматологии и венерологии, 1959, 2, 4, 7.
- Давидек И. Биохимия, 1960, 25, 6, 1105.
- Давыдова Н. А. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 170.
- Дедова В. Д. и Черкасова Г. И. Витаминные ресурсы. Сб. 5. Изд. АН СССР, 1961, 240.
- Денисенко З. Ф. Вопросы питания, 1961, 20, 3, 23.
- Денисенко З. Ф. В кн.: Заболевания печени и желчных путей. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Л., 1961, 69, 139.
- Денисенко З. Ф. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 52, 9, 50.
- Дергачев И. С., Березовская Н. Н., Петрова И. Н. Материалы IV научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 28.
- Джелиева З. Н., Труфанов А. В., Кюльян Г. М. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. 1963, 171.
- Довбищенко В. А. В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Киев, 1962, 243.
- Докукин А. В., Константинова З. С., Чечулин Ю. С. и Букин Ю. В. Доклады АН СССР, 1962, 144, 3, 675.
- Докукин А. В., Константинова З. С., Чечулин Ю. С., Букин Ю. В. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 60.
- Душейко А. А. Влияние витамина А на включение радиоактивной серы метионина в белки тканей и сыворотку крови крыс. Автореф. дисс. Киев, 1962.
- Еникеева Р. И. Казанский медицинский журнал, 1962, 5, 39.
- Ефанова К. П. Ревматизм. Труды межобластной научной конференции. Одесса, 1961, 272.
- Ефимова Т. Г. Труды Харьковского медицинского института. 1957, 15, 36, 103.
- Ефремов В. В. Вестник АМН СССР, 1956, 2, 45.
- Ефремов В. В. Опыт массовой витаминизации промышленных рабочих. М., 1964.
- Ефремов В. В., Макарычев А. И., Тихомирова А. Н. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 128.
- Ефремов В. В. В кн.: Вопросы питания здорового и больного человека. Рига, 1960, 33.
- Ефремов В. В. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 159.
- Жукова С. В., Крашениникова А. М. Авторефераты докладов XVI научной сессии Института туберкулеза АМН СССР. М., 1960.
- Железнякова Н. С. Гигиена и санитария, 1951, 12, 41.

- Забелина Т. Н. Тезисы докладов III научной сессии Государственного научно-исследовательского Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 45.
- Забелина Т. Н. В кн.: Витамины. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического института. Л., 1958, 50, 61.
- Завьялова В. М. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 109.
- Запрометов М. Н. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 48.
- Запрометов М. Н. Доклады АН СССР, 1962, 44, 5, 1168.
- Захарова М. П. Труды Всесоюзного научно-исследовательского витаминного института Министерства здравоохранения СССР. М., 1954, 5, 63.
- Зевальд А. О. Журнал высшей нервной деятельности, 1951, 1, 2, 160.
- Земцова Н. А. Материалы V сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 63.
- Зитлер Т. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 25, 4, 305.
- Зитлер Т. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1949, 28, 7, 136.
- Иванов-Незнамов В. И. Клиническая медицина, 1958, 36, 1, 133.
- Иванова-Незнамова А. Ю. Советская медицина, 1951, 9, 22.
- Игнатова Л. Н. Клиническая медицина, 1961, 49.
- Игнатова Л. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 7, 42.
- Игнатова Л. Н. Кардиология, 1961, 5, 35.
- Игнатьев М. В. Терапевтический архив, 1957, XXIX, 7, 52.
- Икаунекс А. М. Значение витамина B₂ в профилактике и лечении трещин сосков. Автореф. дисс. Рига, 1961.
- Ишунина Т. И., Васильева В. А. Вопросы туберкулеза. Труды Института экспериментальной медицины АН Латвийской ССР, Рига, 1957, 11, 17.
- Кадыков Б. И., Погорелко М. А., Язева Л. И. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 19.
- Кадыков Б. И. Вопросы питания, 23, 6, 33.
- Кадыков Б. И. В кн.: Витамины. Физиология, биохимия, клиника. Труды II научной конференции Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР, 1962, 40.
- Кадыков Б. И., Ратнер Г. М. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 37.
- Калмыкова В. И. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 114.
- Каменецкий Ш. Э. Обеспечение витаминами организма больного язвенной болезнью. Автореф. дисс. М., 1959.
- Касаткина Л. В., Лобова Н. М., Сукасова Т. И. Тезисы докладов XIV научной сессии Института терапии АМН СССР. М., 1963, 7.

- Кирхенштейн А. М. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 146.
- Коган Г. Х., Зельдин Г. С. Вестник дерматологии и венерологии, 1960, 7, 58.
- Козлова Н. С. Вопросы охраны материнства и детства, 1960, 3, 5, 22.
- Козлова Н. С. Витамин А и каротин в сыворотке крови у больных коклюшем. Автореф. дисс. Л., 1959.
- Коропова Г. И. Лечебное применение холина и метионина при атеросклерозе. Автореф. дисс. М., 1962.
- Коропова Г. И. Терапевтический архив, 1959, 9.
- Корплякова Г. Я. Материалы IV научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 94.
- Корплякова Г. Я. В кн.: Вопросы диагностики и лечения туберкулеза. Харьков, 1961, 103.
- Корхов Н. В. Сборник трудов факультетской терапевтической клиники Ленинградского педиатрического медицинского института, 1959, V, 104.
- Корпухина Ю. Л. Украинский биохимический журнал, 1955, 27, 2, 148.
- Косенко С. А. Тезисы докладов и сообщений IV Всесоюзного совещания по витаминам. М., 1957, 22.
- Космолинский Ф. П. Вопросы питания, 1961, 20, 5, 44.
- Костина А. К. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 119.
- Косько-Мосина Н. К. В кн.: Ревматизм. Труды межобластной научной конференции. Одесса, 1961, 275.
- Костинская А. В. Врачебное дело, 1963, 4, 64.
- Кремер Ю. Н., Кокта А. Я., Пупеле О. Я., Шмидт А. А. Биохимия, 1961, 26, 6, 975.
- Крицман М. Г. Биохимия, 1947, 2—3, 85.
- Крищук А. А. Автореф. дисс. Станислав, 1962.
- Крымова Н. А. Материалы совещания по проблемам витаминологии и неврологии. Ужгород, 1962, 13.
- Кудряшов Б. А. Тезисы докладов и сообщений IV Всесоюзного совещания по витаминам. М., 1957, 24.
- Кудряшов Б. А., Андреев Г. В., Кнох И. Научные доклады высшей школы. Биологические науки. 1960, 4, 97.
- Кудряшов Б. А. Физиологическое и биохимическое значение витаминов. М., 1953.
- Курсанов А. Л., Запрометов М. Н. Биохимия, 1949, 14, 5, 467.
- Курсанов А. Л., Запрометов М. Н., Ерофеева Н. Н. Биохимия, 1952, 17, 729.
- Кучеренко Г. М. Журнал высшей нервной деятельности, 1961, 11, 1, 127.
- Куфарова О. П. Труды III научной сессии Военно-морской медицинской Академии, 1950, 396.
- Лаврова В. С. Проблемы гематологии и переливания крови, 1958, 1.
- Лавров Б. А. Труды десятой Всесоюзной конференции терапевтов. Вопросы витаминотерапии внутренних заболеваний. М., 1959, 9.

- Лавров Б. А. Тезисы докладов на Всесоюзном совещании по вопросам санитарии пищевого надзора. М., 1955, 21.
- Лавров Б. А. Вопросы питания, 1962, 21, 6, 68.
- Лавров Б. А., Терентьева Е. Л., Ермилова Л. И. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 24.
- Лавров Б. А. Вопросы питания, 1938, 7, 1, 30.
- Лавров Б. А. Материалы XIII Всесоюзного съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. М., 1959, 1, 470.
- Лавров Б. А. Вопросы питания, 1939, 8, 4, 3.
- Лазетник А. Ш. Врачебное дело, 1962, 2, 25.
- Лайта Л. Г. Применение изотопов в гематологии. М., 1963, 50.
- Ламанская М. С. В кн.: Витамины. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. 1958, 50, 156.
- Лапина С. А. и Ярусова Н. С. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 40.
- Лажно Е. В. и Чаговец Р. В. В кн.: Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков, фармакологов. М., 1955, 378.
- Лаптев В. А. и Никитина А. Ф. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 255.
- Лебедева Н. М. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 26.
- Легостев Б. И. Фармакология и токсикология, 1956, 19, 4, 20.
- Лепня Л. Г. Труды Института экспериментальной и клинической медицины АН Латвийской ССР. Вопросы туберкулеза, 1962, 30, 35.
- Левин М. М. Труды Смоленского медицинского института. Смоленск, 1961, 3, 331.
- Лепорский Н. И., Каракулина Г. Т. Труды IV научной сессии Военно-медицинской академии. 1952, 39, 50.
- Лепский Е. М. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии, М., 1955, 262.
- Леутский К. М. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 29.
- Леутский К. М. Тезисы докладов III научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 18.
- Леутский К. М. Вопросы питания, 1961, 20, 5, 75.
- Леутская З. К. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 44, 57.
- Лимарева П. П. Стоматология, 1962, 5, 6.
- Литвак Ф. И. Клиническая медицина, 1946, 24, 12, 34.
- Лифшиц Ш. И. Терапевтический архив, 1948, 20, 5, 55.
- Лихциер И. Б., Брагинский Б. М., Гершанович В. М. В кн.: Витамин В₁₂ и его клиническое применение. М., 1956, 164.
- Лихциер И. Б., Попова Н. Л., Блюменталь Р. Ф., Лаврова Н. Н. Проблемы гематологии и переливания крови, 1956, 6, 25.
- Лихциер И. Б. Труды IX Всесоюзной конференции терапевтов. Л., 1959, 97.

- Л о й к о В. И. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, 1961, 69.
- Л о й к о В. И. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 97.
- Л у к о м с к и й П. Е. Труды VII съезда терапевтов УССР. Киев, 1962.
- Л у к о м с к и й П. Е. Вопросы кардиологии. М., 1959, 5.
- Л у к о м с к и й П. Е. Клиническая медицина, 1957, 8.
- Л у к о м с к и й П. Е. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства СССР. М., 1961, 99.
- М а з у р и н А. В. Педиатрия, 1957, 5, 12.
- М а к с и м о в и ч Я. Б., М а к с ю т и н с к а я О. В. Тезисы докладов XIV научной сессии Института питания АМН СССР. М., 1960, 100.
- М а к с и м о в и ч Я. Б. Фармакология и токсикология, 1959, 22, 4, 297.
- М а к с и м о в и ч Я. Б. Педиатрия, 1957, 7, 83.
- М а к с ю т и н с к а я О. В. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 45.
- М а л а х о в с к и с А. И. Труды I биохимической конференции прибалтийских республик, посвященной 20-летию Латвии, Литвы и Эстонии. Тарту, 1960, 82.
- М а л е в а н н а я Е. М. Тезисы докладов XIV научной сессии Института питания АМН СССР. М., 1960, 101.
- М а л е в а н н а я Е. М. Тезисы докладов XIII научной сессии Института питания АМН СССР. М., 1959, 180.
- М а л к и н З. Н. Терапевтические очерки. Казань, 1953, 169.
- М а л к и н З. И., Щ е р б а т е н к о С. И. и Л у ш н и к о в а Л. А. Терапевтический архив, 1948, 20, 6, 62.
- М а м и ш Р. М. Тезисы докладов IV Всесоюзного совещания по витаминам. М., 1957, 31.
- М а р к о в а Г. Ф. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 12.
- М а с л е н н и к о в а Е. И. и К о с е н к о С. А. Вопросы питания, 1962, 21, 5, 31.
- М а т у с и с И. И. и К р ю к о в а Л. В. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 31.
- М а т у с и с И. И. В кн.: Вопросы витаминологии. Барнаул, 1959, 4.
- М а т у с и с И. И., П е ч е н и н а М. И. Тезисы докладов III научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 23.
- М а т у с и с И. И., К р ю к о в а Л. В., П е ч е н и н а М. И. и У л а с о в и ч И. И. Тезисы докладов XIV научной сессии Института питания АМН СССР. М., 1960, 103.
- М а ц к о С. Н. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 182.
- М е е р о в и ч Г. И. Биохимия, 1946, 1, 45.
- М е ж е б о в с к и й Р. Г., Г у с е в а О. А. Клиническая медицина, 1962, 3, 112.
- М е й л у н а с В. Ф. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. 1954, XX, 213.

- Мельникова Т. А. и Рыжова А. Ф. Материалы 9-й Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 1961, 159.
- Мережинский М. Ф. и Никитина С. М. Материалы IV научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 37.
- Мережинский М. Ф. Вопросы питания, 1962, 21, 3, 37.
- Мережинский М. Ф. Хирургия, 1960, 11, 75.
- Мережинский М. Ф. Здравоохранение Белоруссии, 1961, 9, 21.
- Мережинский М. Ф. Витамины и их участие в осуществлении процессов обмена веществ. Минск, 1954.
- Мережинский М. Ф. Механизм действия и биологическая роль витаминов. Минск, 1959.
- Мендель М. А. В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Киев, 1962, 209.
- Милевская Ю. Л. В кн.: Витамин В₁₂ и его клиническое применение. М., 1956, 146.
- Минкина А. И. Биохимия, 1952, 3.
- Миронова К. А. В кн.: Ревматизм. Труды межобластной научной конференции. Одесса, 1961, 270.
- Михайлова Е. А. Эпидемический гепатит. М., 1960, 150.
- Михлин С. Я. Архив патологии, 1962, 9, 24.
- Мотовилова Л. П. Терапевтический архив, 1960, 32, 48.
- Мороз А. П. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 88.
- Мюльберг А. А. Успехи современной биологии, 1962, 53, 133.
- Мухтарова Ф. Г. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР, М., 1963, 88.
- Муцениек А. Я. Труды Института микробиологии АН Латвийской ССР, 1953, 2, 103.
- Мясников А. Л. Труды XIV Всесоюзного съезда терапевтов. М., 1958, 27.
- Мясников А. Л. Клиническая медицина, 1950, 28, 23.
- Мясников А. Л. В кн.: Труды XIII Всесоюзного съезда терапевтов. Л., 1949, 443.
- Мясникова И. А. В кн.: Гипертоническая болезнь. Труды АМН СССР. М., 1952, 2, 103.
- Натадзе Г. М., Коситашвили Б. Р., Чиковани М. Н., Кобешавидзе М. И., Ломадзе Н., Зарубашвили М. И. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 79.
- Натансон А. О. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1952, 33, 3, 44.
- Натансон А. О. Витамин А и А-витаминная недостаточность. М., 1961.
- Натансон А. О. Педиатрия, 1941, 10, 38.
- Невская Г. Ф. Медицинская радиология, 1958, 1, 37.
- Нечаев А. А. и Гольдгамер Е. Э. Труды III научной сессии ВММА. 1950, 233.
- Нивинская М. М., Алферова В. П., Рогова К. П. Медицинская радиология, 1962, 1.
- Никитин Ю. П. Вопросы питания, 1962, 21, 6.

- Николаев Р. П., Захарова М. П., Романова А. Ф. Труды Всесоюзного научно-исследовательского витаминного института Министерства здравоохранения СССР. Т. 6, М., 1959.
- Ницулеску Ж., Вассерман Л., Доминеску С. В кн.: Международная конференция по витаминам. София, 1962, 253.
- Олевский М. И. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 147.
- Ольгина Ф. П. Врачебное дело, 1954, 3, 199.
- Ольховская М. В., Згурская Т. Н., Рогова К. П. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 91.
- Палладин А. В. Врачебное дело, 1960, 2, 154.
- Палладин А. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1947, 23, 4, 239.
- Панкратова Н. Ф. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 60.
- Пархон К. И. В кн.: Возрастная биология. Бухарест. 1959, 408.
- Пасечник И. Х. и Мерикова Е. В. Вопросы питания, 1959, 18, 5, 39.
- Пасечник И. Х., Сытник И. А., Ногачевский Н. И. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 92.
- Пасторова В. Е., Кудряшов Б. А. Доклад АН СССР. 1956, 107, 2, 340.
- Пермяков Ф. К. Клиническая медицина, 1946, 4—5, 65.
- Петренко В. Г. Тезисы и авторефераты научно-практической конференции по полиомиелиту. Одесса, 1959, 29.
- Петров В. А. Витаминные ресурсы. Сб. 5. Витамин B₁₂, его биосинтез, функции, применение. Изд. АН СССР. М., 1961, 235.
- Петряева А. Т. Педиатрия, 1940, 4, 39..
- Пландер Э. М. В кн.: Вопросы питания здорового и больного человека. Рига, 1960, 83.
- Пластунов А. Б. Вопросы охраны материнства и детства, 1961, 12, 56.
- Плотицина Т. Г., Юкелис И. И. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 271.
- Побегайло В. М., Подусовский В. Ф., Глухенький Б. Т. В кн.: Биологическое действие радиации. Львов, 1962, 58.
- Позднякова А. И. Заболевание печени и желчных путей. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Л., 1961, 69, 146.
- Покотиленко Г. М. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 50.
- Полякова С. Г. Антибиотики, 1961, 9, 34.
- Пославский Е. В., Богаткина З. Г. Клиническая медицина, 1948, 6, 11, 49.
- Португальская Е. А. В кн.: Витамины. Т. IV. Изд. АН УССР. 1959, 78.
- Португальская Е. А. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. М., 1957, 43.
- Попова Д. Н. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 52.

- Приоров Н. Н. и Черкасова Т. И. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, стр. 183.
- Приоров Н. Н., Андреев С. В., Черкасова Т. И. Витаминные ресурсы. Сб. 5. Витамин В₁₂, его биосинтез, функции, применение. Изд. АН СССР. М., 1961, 175.
- Пушкарь Ю. Т. В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз, инфаркт миокарда. Труды I МОЛМИ имени Сеченова. М., 1956, т. I, 122.
- Радкевич Р. А., Бояршинова М. С. и Степанян Э. С. В кн.: Проблемы излечения при туберкулезе и усиление действия туберкулостатических препаратов. Автореф. докл. М., 1959, 73.
- Радбиль О. С. Труды Казанского института усовершенствования врачей. Казань, 1947, 9, 102.
- Раскин И. М., Згурская Г. Н., Родина А. И., Эстрин. Материалы V научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 132.
- Ратнер Н. А., Виноградов А. В., Корчагина И. Н. Труды АМН СССР. М., 1952, 7, 1, 162.
- Ратнер Н. А., Тертаковская Е. Ф., Осипенкова М. Г. В кн.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956, 155.
- Родина А. И. Вопросы питания, 1962, 4, 74.
- Романцев Е. Ф. и Жуланова З. И. Вопросы медицинской химии, 1959, 5, 1, 10.
- Рывкин И. А., Судакова С. А. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 59.
- Рысс С. М. Витамины. М., 1963. М., 1955.
- Рысс С. М. Труды VII съезда терапевтов УССР. Киев, 1962.
- Рысс С. М. Терапевтический архив, 1960, 32, 2, 3.
- Рысс С. М. Витамин В₁₂ и его клиническое применение. М., 1956, 153.
- Савенков П. М. Советская медицина, 1957, 8, 13.
- Самойлова З. Т. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1961, 5, 3, 33.
- Селиванова В. М., Богданова В. А. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 29.
- Селиванова В. М. Материалы IV научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 54.
- Селиванова В. М., Аганин В. К., Полякова И. Н. Материалы IV научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 55.
- Силина Л. И., Безуглая А. С. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 138.
- Синицина Т. А. В кн.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956.
- Скакун Н. П. и Лесюк И. И. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 70.

- Склярский Л. Я. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 139.
- Смагин В. Г., Синепал Д. И., Чечилова В. В. Клиническая медицина, 1956, 34, 6, 52.
- Смирнова Л. А. Витаминные ресурсы. Витамин B₁₂, его биосинтез, функции и применение. Изд. АН СССР. 1961, т. 5, 240.
- Смоленский В. Л. В кн.: Отчетная годовичная научная конференция. Тезисы докладов. Л., 1962, 71.
- Соколова Е. М. В кн.: Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. Издание Московского областного научно-исследовательского клинического института. 1961, 115.
- Степанян Е. П. Клиническая медицина, 1952, 10, 66.
- Степанян Е. П. и Фридман А. В. Проблемы клинической и экспериментальной хирургии. Труды АМН СССР, 1951, 196.
- Степанян Э. С., Стукалова Б. Я., Макаревич Н. М. Антибиотики, 1961, 9, 30.
- Степанян Э. С. Проблемы туберкулеза, 1961, 5, 41.
- Столыгво Н. С., Циеленс Э. А. Вопросы питания, 1955, 4, 13.
- Столыгво Н. С. и Циеленс Э. А. Успехи современной биологии, 1955, XL, 3 (6), 349.
- Сучков А. В. Терапевтический архив, 1959, 31, 9, 74.
- Таги-Заде С. Б. Материалы IV сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 112.
- Тагиев М. А. Материалы IV сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 111.
- Тарасова Л. С., Троицкий Г. В. Вопросы медицинской химии, 1962, 1, 62.
- Ташев Т. А. Вопросы питания, 1958, 17, 3, 55.
- Тевелев С. М. В сб.: Витамины. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Л., 1958, 50, 70.
- Терас Л. Здравоохранение Советской Эстонии, 1962, 6, 3.
- Троицкая Н. А., Балаховский С. Д. Доклады АН СССР. 1952, 82, 1, 119.
- Троицкий Г. В. В кн.: Витамины. Изд. АН УССР. Киев, 1959, 4, 92.
- Трофимович В. П. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 215.
- Труфанов А. В. Витамины и антивитамины. М., 1950.
- Тульчинская К. З. и Смилянская Р. С. В кн.: Современные вопросы советской витаминологии. М., 1955, 235.
- Удалов Ю. Ф. Доклады Академии наук СССР. 1962, 143, 734.
- Удалов Ю. Ф., Челнокова Н. А. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 32.
- Удалов Ю. Ф., Челнокова Н. А. Лабораторное дело, 1962, 3.
- Уласевич И. И. Фармакология и токсикология, 1961, 6, 726.
- Утевский А. М. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1959.
- Ушакова М. Т., Ефимов А. З., Шишков Д. А., Виноградова Д. А., Циркова М. К. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 97.

- Федорова Е. П. Советская медицина, 1960, 11, 56.
- Фердман Д. Л. В кн.: Витамины. Изд. АН УССР. Киев, 1958, 3, 142.
- Филиппов В. В. Биотин в растительном и животном организмах. М., 1962.
- Фокина Н. Т. Терапевтический архив, 1957, 5, 301.
- Фокина Т. В. Бюллетень экспериментальной биологии, 1955, 48, 8, 42.
- Фомина Л. Г. Терапевтический архив, 1960, 32, 10, 58.
- Фролькис А. В. Вопросы питания, 1960, 19, 1, 42.
- Хамидулина А. Х. Вопросы охраны материнства и детства, 1960, 1, 50.
- Хасигов П. З. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 4, 47, 61.
- Ходжай Я. И., Оболенцева Г. В. Фармакология и токсикология, 1962, 25, 4, 450.
- Хомицкая Л. Ф. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 35.
- Хвиль А. М. Тезисы докладов и сообщений на IV Всесоюзном совещании по витаминам. 1957, 147.
- Цаллагова Е. М. Тезисы докладов III научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1960, 81.
- Цейтина А. Я. Материалы IV научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1961, 68.
- Циеленс Э. А. В кн.: Обмен веществ и питание. Труды Института экспериментальной и клинической медицины АН Латвийской ССР. 1962, XXVII, 63.
- Чаговец Р. В. В кн.: Витамины. Изд. АН УССР. Киев, 1958, 3, 104.
- Чаговец Р. В. Врачебное дело, 1961, 6.
- Чеботарев К. С. Советская медицина, 1960, 3, 140.
- Черкес Г. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1949, 10, 287.
- Черкес Г. А. Фармакология и токсикология, 1950, 3, 13.
- Черкес Л. А. Холин как пищевой фактор и патология холинового обмена. Изд. АН УССР. М., 1953.
- Черкес Л. А. Вопросы питания, 1958, 1, 3.
- Черкес Л. А. Клиническая медицина, 1951, 29, 2, 12.
- Черкес Л. А. Клиническая медицина, 1959, 6, 28.
- Черкес Л. А., Авербах И. М. и Яковлева С. П. Вестник офтальмологии, 1950, 1, 33.
- Чернцова Т. А., Эйдинова М. Б., Аксенова О. В. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 122.
- Чжу Уй-фэнь. В кн.: Вопросы гематологии и педиатрии. Ленинградский педиатрический медицинский институт. Т. II. Под ред. проф. А. Ф. Тура. 1962, 33.
- Чиждова З. П. Материалы V научной сессии Института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. М., 1963, 150.
- Шамрай Е. Ф. В кн.: К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Киев, 1962, 261 и 269.
- Шарова Л. С. В кн.: Заболевания печени и желчных путей. Тру-

- ды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Л., 1961, 69, 153.
- Шарпенак А. Э., Данилова А. И., Кобринец Т. Ф. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 85.
- Шведский В. П., Теплякова З. Г., Костина А. К. Клиническая медицина, 1955, 2, 38.
- Шейх-Али С. Д. Терапевтический архив, 1959, 9, 90.
- Шерман С. И. Труды XIII Всесоюзного съезда терапевтов, 1949, 505.
- Шилов П. И. и Яковлев Т. Н. Основы клинической витаминологии. Изд. «Медицина». 1964.
- Ширнина Н. В., Стронковский В. П. Терапевтический архив, 1961, 33, 1, 26.
- Шляхтина О. Н., Виленина Г. Я. В кн.: Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 211 и 216.
- Шпирт Я. Ю. Труды X Всесоюзной конференции терапевтов. М., 1959, 22.
- Эберт Л. Я., Бухарин О. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1962, 1, 77.
- Эйдельман М. М. Автореф. дисс. М., 1959.
- Эйдельман М. М. Тезисы докладов XIV научной сессии Института питания АМН СССР. М., 1960, 110.
- Энгельгардт В. А. Известия АМН СССР. Серия биологическая. 1945, 2, 182.
- Юзеева М. С. Материалы IV научной сессии Государственного научно-исследовательского института витаминологии Министерства здравоохранения СССР. 1961, 113.
- Юртаев Г. И. Труды Института экспериментальной медицины АН Латвийской ССР. Вопросы питания. Рига, 1960.
- Юсипов А. В. Биофизика, 1960, 5, 5, 62.
- Яворковский Л. И. Витаминные ресурсы. Витамин B₁₂, его биосинтез, функции и применение. Изд. АН СССР. 1961, 210.
- Яворковский Л. И. Современные данные по лечебному применению витаминов. М., 1960, 170.
- Языков Д. К. Витаминные ресурсы. Витамин B₁₂, его биосинтез, функции и применение. Изд. АН СССР. 1961, 203.
- Языков Д. К. Ортопедия, травматология и протезирование, 1956, 6.
- Яновская Л. М., Альтгаузен В. Л. В кн.: Лечение туберкулеза кожи витамином D₂. М., 1961, 92.
- Яннус А. Э. и Коллас С. Ю. Микробиология, эпидемиология и иммунобиология, 1962, 11, 27.

Б. Иностранная

- Adami E., Businco L. Acta allergologica, 1957, 11, 2.
- Alexander W., Baklar B. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1951, 78.
- Aloisi M., Cavallini D. 3 International Congress on Vitamin E. Milano, 1955, 1.
- Altschul R. Circulation, 1956, 14.
- Altschul R., Hoffer A., Stephen J. Arch. Biochem., 1955, 54.

- Arnstein H. R. Proc. IV. International Congress of Biochemistry. Vienna, 1958, XI.
- Baker H., Pasher J., Dolger H., Sobotska H. Clin. Chemistry, 1956, 2, 5.
- Balducci D. Boll. Soc. ital. Biol. Sper., 1948, 24.
- Baumgarten F., Saar M. Dtsch. Ztschr. für Nerveheilkunde, 1960, 2.
- Beard H. H., Wofford G. Exp. Med. Surg., 1956, 14.
- Benati E. Minerva med. Torino, 1957, 83, 3436.
- Bendi E. Boll. Soc. ital. Biol. Sper., 1957, 33.
- Bencze B., Gerloczy F., Malik T., Ugray E. Dtsch. Kinderheilkunde, 1959, 82.
- Bennett L. R., Bennet V. C., Shaver A. a. Crachus T. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1950, 74.
- Bernhard K., Ritzel G. Helvet. physiol. et pharmacol. Acta, 1953, 11, 12.
- Bersin T., Müller A., Strehler E. Arzneimittelforsch., 1956, 6.
- Bertelli A., Casentini S. Boll. Soc. ital. Biol. Sper., 1957, 33, 907.
- Bertelli A., Casentini S., Tessari L. Atti della Societa Lombarda di Science medico biologiche, farmacologiche, 1957, 12, 3.
- Bertelli A., Casentini S., Lanzetta A. Minerva med. Torino, 1957, 83, 3425.
- Bicknell F. a. Prescott F. The Vitamins in Medicine. London, 1953.
- Blum R. U., Heinrich H. C. Vitamine und Hormone, 1957, 7, 5/6.
- Bogdonovic B. Actualites pharmacologiques Publiques sous la direction de R. Hasard et J. Cheymol. Paris, 1961.
- Bononomi L., Bonami G., Piotti L. Minerva med., 1955, 46.
- Borman, Heisen. Dtsch. Arch. klin. Med., 1948, 193.
- Браильски Хр., Гольбов Т. Современная медицина. София, 1957, 8, 8.
- Brodie A. F., Weber H. M., Gray G. T. Biochim. a. Biophys. Acta, 1957, 25.
- Bunge M. B., Schilling R. F. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1957, 96.
- Burgess J., Pritchard J. Arch. Derm. Syphil. Chicago, 1948, 57.
- Castle W. B. New Engl. J. Med., 1953, 249.
- Chanda R., Clapham H., Owen E. Biochem. J., 1955, 60.
- Chen C. a. Su H. The J. Vitaminol., 1961, 7.
- Cheney G. California Med., 1952, 77.
- Cheney G. Journ. the Americ. dietetic Ass., 1950, 26, 9.
- Cheney G. Stanford Medical Bulletin, 1955, 13.
- Chiari Y. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1952, 28.
- Chow B. F. Amer. J. Clin. Nutr., 1960, 8.
- Chow B. F. J. Sth. Med. Ass., 1952, 45.
- Collins F. D., Green J. D., Morton R. A. Biochem. J., 1954, 56.
- Cugudda E., Dispensa E. Minerva med. Torino, 1957, 83, 3428.

- Dam H. J. Nutrition, 1944, 28.
- Daniel M., Schapiro I., Mourice E., Spils a. Dietrich L. S. Cancer Research., 1953, 10.
- Davidson J. D., Sobel A. E. J. invest. Dermat., 1949, 12.
- Demeulenaere L. Bruxelles-Medical, 1961, 26.
- Diehl J. F. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1955, 100.
- Dinning. J. Arch. Biochem., 1955, 60.
- Dinning J., Day P. J. biol. Chem., 1958, 233.
- Dolcetta B., Massimo L. Acta vitaminologia. Milano, 1957, 11.
- Doll R., Pygott F. The Lancet, 1957, 2.
- Dubnoff J. W. Arch. Biochem., 1950, 27.
- Dubnoff J. W., Bartron E. Biochemistry Biophysic, 1954, 61.
- Dumont M., Bourbon P. Gynecol. et obst., 1950, 49.
- Dumont M., Bourbon P. Bull. Ass. gynecol. et obst., 1949, 1, 4.
- Failey R. B., Childress R. H. The Amer. J. Clin. Nutrition, 1962, 10.
- Failey R. Circulation, 1957, 16.
- Failey R. Circulation, 1958, 6.
- Ferrario G. M., Pansa E. Arch. „De Vecchi“ Anatom. Patol. Med. Clin., 1956, 24.
- Feszt T., Gündisch M. si Almasi S. B KH.: Studiisi certetari de Medicina Interna, 1960, 1, 6, 711.
- Fildes P. Lancet, 1940, 1.
- Findlay Ch. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1953, 82.
- Firstbrook J. B. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1950, 74.
- Fischer R., Georgi F., Weber R., Riaget R. Schweiz. med., Wschr., 1950, 80.
- Fleischnacker H. Wien. med. Wschr., 1953, 103.
- Frederik T., Becker G. Arch. Derm. Syph. Chicago, 1953, 67.
- Friedrich L., Yargha C., Szabo Z. Zeitschrift für die Gesamte innere medic. und ihre Grenzgebiete, 1958, 22.
- Fröring W. O. Toomey J. A. J. Pediatr., 1944, 24.
- Gabusdo G. J. J. Amer. med. Ass., 1956, 160.
- Gardner J., Parsons H. T., Peterson W. H. Arch. Biochem., 1945, 8.
- Gerocarni B. et Caldarera C. Revue Canadienne de biol., 1956, 14, 41.
- Gervasoni L., Vannotti A. Schweiz. medic. Wschr., 1956, 86, 708.
- Girdwood R. H. Brit. med. J., 1953, 2.
- Glass G., Boyd L. Gastroenterologie, 1949, 5.
- Goldner M., Gand Vallan L. E. The Amer. J. of the Medic. sci., 1958, 23.
- Gordonoff T. u. Schneeberger E. Internat. Zschr. für Vitaminforsch., 1959, 30.
- Greenberg S. U., Burger M. Circulation, 1952, 6.
- Griffith Jr., Krewson Ch., Naghski J. Rutin and related Flavonoids. Mack Publishing Company Easton Pennsylvania, 1955.
- Цит. по Karel Ponec Vitamini jejich chemie a biochemie, 1961, 1, 299.
- Grossowicz N., Hochman A., Aronowitz J., Izak G., Rachmilewitz M. Lancet, 1957, 6979.
- Gyorgy P. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 1945, 60.
- Hansen H. A., Niström B., Geront. Clin., 1963, 3.

- Harris S. A., Wolf D. E., Mozingo R., Folkers K. Science, 1943, 97.
- Hadnari C., Howath E. Wien. Zeitschr. f. inn. Med., 1957, 7.
- Hechter O., Pincus G. Physiol. Rew., 1954, 34.
- Heinle R. W., Welch A. D., Scharf V., Meacham G. C. a. Prusoff W. H. Trans. Ass. Am. Physies., 1952, 65.
- Heller J. H. Science, 1953, 118.
- Hellow C. Bul. Soc. Chim. Biol., 1957, 39.
- High E. G., Wilson S. S. J. Nutr., 1953, 50.
- Horvat A., Maver H. J. Nutr., 1958, 66.
- Hsu J. M., Stern J. R., McGinnis J. Arch. Biochem. Biophys., 1953, 42.
- Huberman E. D., u. Malamud S. W. La Prensa Medica Argentina, 1958, 43.
- Jansen L. B. KH.: Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor. Stuttgart, 1957, 541.
- Josepovits G., Hermann V. Acta physiol. Acad. Scient. hung., 1957, 11.
- Karlin R., Viallier J. Ann. biol. clin., 1959, 17.
- Katz L. Circulation, 1952, 5.
- Kennedi E. P., Weiss S. B. J. Biol. Chem., 1956, 222.
- Kessler B. J., Seife M., Lisa J. R. Arch. Internat. Med., 1950, 86, 671.
- Koller F., Pedrazzini A. Schweiz. Med. Wschr., 1947, 77.
- Kos M., Kraula. Steinbereithner F. Wien. Med. Wschr., 1956, 106.
- Krebs E. T., Sr. Krebs E. T., Sr. Beard H. H. et al. Internat. Rec. Med., 1951, 164.
- Krebs E. T., Johnson V. J. appl. Nutr., 1955, 8.
- Kreula M. S. Biochem. J., 1947, 41.
- Langnof H., Schenke V. Dtsch. Gesundheitwesen, 1957, 12.
- Lascelles J., Gross M. J. The Biochemistry of Vitamin B₁₂. Cambridge, 1955, 109.
- Lasch F. Clinische Wschr., 1953, 13.
- Lecoq Raoul. Les vitamines. Paris, 1959.
- Lehman and other. J. Physiolog., 1947, 106.
- Leone M., Longaretti A., Lucchelli P. Minerva med. Torino, 1957, 83, 3438.
- Levitan B. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1948, 68.
- Lindner E. B. KH.: Polythematicky sbornik. Praci lekarske fakulti. Praha, 1961.
- Ling C. T., Chow B. F. J. Biol. Chem., 1952, 198.
- Ling C. T., Chow B. F. J. Biol. Chem., 1954, 202 и 206.
- Ling C. T., Chow B. F. Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor. Hamburg, 1957, 127.
- Lipman F., Kaplan N. O. J. Biol. Chem., 1946, 162, 743.
- Lipsett M. B., Wintzler R. I. Endocrinology, 1947, 41, 494.
- Lohel H. Datsch. Gesundheit. Wes., 1951, 6.
- Lupton A. M., Battafarano T. W., Murphy F. E. a. Brown C. L. Ann. West Med. Surg., 1949, 3, 342.
- Malangeau P., Perles R. et Nicolas M. Bull. de la soc. Scien. d'Hygiene alimentare, 1962, 50.
- Marchetti M., Viviani R. a. Robli A. Nature, 1956, 178.

- Martin G., Swayne V. Ann. N. Y. Acad. Scien., 1955, 61.
 Marx R., Bayerle H. Arztliche Forsch., 1950, 4.
 Mayer I., Truant A. Proc. Soc. exp. Biolog. a. Med., 1949, 72.
 Merlen I. F., Balatre P., Houck E. J. med. de France, 1954 avril.
 Meunier P., Ferrando R., Jouanneteau J. et Thomas G. Compt. rend. Ac. Sc., 1949, 228.
 Meyer K., Steigman F., Papper H. and Walters W. Arch. Surgery, 1943, 47.
 Minot C., Murphy W. J.A.M.A., 1926, 87, 440.
 Mironov P., Assa N., Paritza D., Tzoniev L., Zlamannov G., Nasskov A. Sbornik Troudove Instituta Pavlova, 1953—1954, 8.
 Mitchell H. Y. Amer. Chem. Sc., 1944, 66.
 Mitrani M. M. J. Allergy, 1944, 16.
 Mollin D. L., Ross G. Y. Brit. Med. J., 1953, 2.
 Mollin D. L., Ross G. Y. M. J. Clin. Path., 1952, 5.
 Morgan J. Brit. J. Dermat., 1951, 63.
 Morrison L., Rossi A. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1948.
 Moruzzi G., Viviani R., Marchetti M., Moses E. J. Amer. med. Ass., 1954, 156, et al. Nature, 1958, 181.
 Najjar V., Holt L. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1941, 69.
 Oester I. T., Dawis O. F., Friedman B. Circulation, 1955, 12.
 Oppel T. W. Amer. J. Med. Sci., 1942, 204.
 Otto H., Kiwi J. Kanisch. Wschr., 1959, 37.
 Parrot J. L., Gabe M. C. R. Soc. Biolog., 1947, 141.
 Parrot J., Ricket G. C. R. Soc. Biolog., 1945, 139.
 Parrot J., Lavollay J. C. R. Acad. Sci., 1944, 218.
 Pasquariello G. Acta vitaminologica, 1960, 6.
 Pellegrini U., Chiari G., Internat Z. Vitaminforschung, 1955, 26.
 Perkowitz-Lamlynska W. Polski tyg. lek., 1957, 12.
 Peters S. Wien. Med. Wschr., 1962, 13.
 Pfander W. a. oth. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1952, 79.
 Plum P., Dam H. Klin. Wschr., 1940, 34.
 Rachmilewitz M., Izak G., Hochman A., Aronowitch J., Grossowitz P. Blood, 1957, 12.
 Reingold J. M. a. Webb F. R. J. Amer. Med. Ass., 1946, 130.
 Richardson J. S., Suffern W. S. Brit. Med. J., 1945, 11.
 Rinchart J. F., Greenberg L. D. Amer. J. Clin. Nutr., 1956, 4.
 Rinchart J., Greenberg L. Amer. J. Path., 1947, 25.
 Rinchart J., Greenberg L. Arch. path., 1951, 1.
 Rinchart J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, 61, 3.
 Rosenberg A., Sobel A. Arch. Biochem. and Biophys., 1953, 44.
 Rosenblum C., Chow B. F., Conden G. P., Jamamoto R. S. J. Biol. Chem., 1952, 198.
 Rosenblum C., Davis R. L., Chow B. F. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1957, 95.
 Ross G. Nature, 1950, 4215.
 Ross G., Mollin D., Cox E. a. Ungley C. Blood, 1954, 5.

- Sanguinetti F., Marchetti M., Viviani R. Bull. Soc. ital. Biol. Sper., 1956, 32.
- Sarett M., Klein I., Perlzweig W. I. Nutrition, 1942, 24, 295; 1943, 25, 173.
- Schettler O., Serfaty A., Blivereu M. J. Physiol., 1955, 47.
- Schilling R. F. J. Lab. Clin. Med., 1953, 42.
- Schilling P. F., Clatanoff D. V. a. Korst D. R. J. lab. clin. med., 1955, 45.
- Schmitz u. and. Цит. по Stepp, Kühnau und Schröder. Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart, 1952.
- Schnir M. Revista Argentina de Reumatologia (Buenos Aires), 1951, 15, Ref., J. Am. med. Ass., 1951, 146.
- Schwietzer C. Biochem. Ztschr., 1956, 328.
- Schwartz J. H. Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1954, 70.
- Seeler A. O., Ott W. H., Gundel M. E. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1944, 55.
- Shinagawa T. Vitamins, 1956, 11.
- Shull R., Ershoff B., Alfin Slater R. Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 1958, 98.
- Shute E. Canad. med. Ass. J., 1956, 75.
- Shute W., Shute E. Alpha, Tocopherol (Vitamin E) in Cardiovascular Disease. London, 1954.
- Sydenstricker V. P. et al. Science, 1942, 95.
- Slepyan A. H., Frost D. V., Oberby L. R. et al. Arch. Dermat., 1957, 75.
- Smith E. L. Витамин B₁₂. М., 1962.
- Sobel A., Rosenberg A., Adelson H. Arch. Biochem. a. Biophys., 1953, 44.
- Sonne S., Sobotka H. Arch. Biochem., 1947, 14.
- Sowicky H. H. N. J. St. J. Medic., 1950, 50.
- Stamler J., Bolene C., Harris R., Katz L. N. Circulation, 1950, 2.
- Stähler F., Hebestreit E., Fladung K. Arch. Gynäk., 1940, 170.
- Stanler J., Bolene C., Harris R., Katz L. N. Circulation, 1950, 2.
- Stanberry S., Snell E., Spies T. J. biol. Chem., 1940, 135.
- Steinberg C. Ann. Internat. med., 1943, 19.
- Steinberg C. Am. J. Med. Sci., 1941, 201.
- Steiner A. Arch. Pathol., 1948, 45.
- Stenkembt, Shukers, Totter, Day. Proc. Soc. exp. Biol. med., 1948, 69.
- Stepantschitz G. u. Schreiner B. Wien. Ztschr. inn. med., 1953, 43.
- Stephatschitz G., Schreiner B. Wien. Ztschr. -inn. med., 1953, 42.
- Stepp W., Kühnau J., Schröder H. Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 1952, I, 1957, II.
- Stepto R. S., Pirani C. B., Consolatio C. F. a. Bell J. U. Endocrinology, 1951, 49.
- Stern J. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1949, 70, 551.
- Strehler E., Hunziger K., Schweiz. med. Wschr., 1954, 84.
- Strehler E. Gastroenterologia, 84, 2.

- Swendseid M. E., Gasster M., Holsted J. A. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1954, 86.
Swendseid M. E., Hvolboll E., Schick G., Halsted J. A. Blood, 1957, 12.
Sure B. J. Nutr., 1940, 19.
Tewes H. Arzt. Wschr., 1950, 5.
Töttermann A. Nord. med., 1952, 47.
Ungley C. Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor. Hamburg, 1957, 474.
Vailati G., Invernizzi G. Minerva med. 1957, 83, 3431.
Vannoti A. В кн.: Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor. Stuttgart, 1957, 115.
Vasile B. Pediat. Revue, 1940, 48.
Vilter R. W. J.A.M.A., 1955, 159.
Virtanen A., Kreula M., Malik T., Ugray E. Ztschr. Kinderheilkunde, 1959, 82.
Virtanen A., Kreula M. Ztschr. Physiol. Chem., 1941, 270.
Wachstein M., Gudaitis A. J. Labor. Clin. Med., 1952, 40.
Wade L., Neudorff L., Fritz H., Karl M. J. Lab. Clin. Med., 1948, 33.
Wall E., Oleson J. Brit. J. Exp. Pathol., 1951, 32.
Weaber J. A., Neill D. W. Lancet, 1954, 266.
Weiss S., Weiss J. a. Weiss B. Amer. J. Gastroenterology, 1958, 29.
Weitzel G., Schön H. u. Gey F. Klin. Wschr., 1953, 31—32, 772.
Weitzel G., Schön H., Gey F., Buddecke E. Ztschr. f. physiol. Chem., 1956, 304.
Weitzel N. C., Hopwood H. H., Kuechll M. E., Gruening R. N. J. Clin. Nutr., 1952, 1.
West W., Masonk. Amer. J. Anat., 1958, 102.
Whipple G. H., Hooper C. W., Robscheit F. S. Amer. J. Physiol., 1920, 53.
Wild C., Raymond C. Helvet. med. Acta, 1954, 21.
Williams M. A., Hata B. Arch. Biochem., 1959, 80.
Williams R. I. В кн.: A.A.A.S. Research conference on Cancer. Washington, 1945, p. 253—263.
Wolf G., Wagle S., van Dyke R., Jonson B. J. Biol. Chem., 1958, 230.
Wolff R. Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor. Hamburg, 1957, 519.
Wolff R., Nabet P. Труды Международного биохимического конгресса. Реп. 12-й секции. М., 1962.
Woods D. D. Brit. J. Exp. Path., 1940, 21.
Woods. Les antivitamines. 1948, 10.
Zierler K., Grob D., Lilienthal J. Am. J. Physiol., 1948, 153.

Оглавление

Предисловие	3
Глава I. Краткий исторический очерк возникновения и развития учения о витаминах	5
Глава II. Значение витаминов в жизнедеятельности организма	10
Общие сведения	10
Витамины и обмен веществ	14
Глава III. Потребность в витаминах	19
Глава IV. Понятие об авитаминозах, гиповитаминозах и гипервитаминозах	24
Глава V. Витамин В ₁ (тиамин)	29
Химические и физические свойства	29
Физиологические свойства	30
Всасывание и обмен	32
Потребность в витамине В ₁ и содержание его в пищевых продуктах	34
Токсичность	36
В ₁ -авитаминоз	37
В ₁ -гиповитаминоз	39
Лечебное применение	40
Лечебные дозы и препараты витамина В ₁	45
Глава VI. Витамин В ₂ (рибофлавин)	47
Химические и физические свойства	47
Физиологические свойства	47
Всасывание и обмен	50
Потребность в витамине В ₂ и содержание его в пищевых продуктах	53
Токсичность	54
В ₂ -авитаминоз	55
Лечебное применение	57
Лечебные дозы и препараты витамина В ₂	60
Глава VII. Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид)	62
Химические и физические свойства	62
Физиологические свойства	62
Всасывание и обмен	69
Потребность в витамине РР и содержание его в пищевых продуктах	71
Токсичность	73

РР-гипо- и авитаминоз	74
Лечебное применение	78
Лечебные дозы и препараты никотиновой кислоты	84
Глава VIII. Витамин В₆ (пиридоксин)	86
Химические и физические свойства	86
Физиологические свойства	87
Всасывание и обмен	91
Потребность в витамине В ₆ и содержание его в пищевых продуктах	98
Токсичность	100
В ₆ -авитаминоз	100
Лечебное применение	101
Лечебные дозы и препараты витамина В ₆	108
Глава IX. Витамин В₁₂ (цианкобаламин)	110
Физические и химические свойства	110
Физиологические свойства	112
Всасывание и обмен	116
Методы изучения обмена витамина В ₁₂	120
Обмен витамина В ₁₂ при патологических состояниях	125
Потребность в витамине В ₁₂ и содержание его в пищевых продуктах	131
Токсичность	132
В ₁₂ -авитаминоз	133
Лечебное применение	137
Лечебные дозы и препараты витамина В ₁₂	143
Глава X. Фолиевая кислота	146
Химические и физические свойства	146
Физиологические свойства	147
Всасывание и обмен	150
Потребность в фолиевой кислоте и содержание ее в пищевых продуктах	153
Токсичность	153
Авитаминоз фолиевой кислоты	153
Лечебное применение	156
Лечебные дозы и препараты фолиевой кислоты	162
Глава XI. Витамин В₁₅ (пангамовая кислота)	163
Химические и физические свойства	163
Физиологические свойства	164
Токсичность	166
Лечебное применение	166
Лечебные дозы и препараты витамина В ₁₅	169
Глава XII. Пантотеновая кислота	170
Химические и физические свойства	170
Физиологические свойства	171
Всасывание и обмен	172
Потребность в пантотеновой кислоте и содержание ее в пищевых продуктах	174
Токсичность	174
Авитаминоз пантотеновой кислоты	174
Лечебное применение	176
Лечебные дозы и препараты пантотеновой кислоты	179

Глава XIII. Пара-аминобензойная кислота	181
Химические и физические свойства	181
Физиологические свойства	182
Всасывание и обмен	186
Потребность в пара-аминобензойной кислоте и содержание ее в пищевых продуктах	187
Токсичность	187
Авитаминоз пара-аминобензойной кислоты	187
Лечебное применение	188
Лечебные дозы и препарат пара-аминобензойной кислоты	189
Глава XIV. Витамин Н, или биотин	190
Химическая природа и физические свойства	190
Физиологические свойства	190
Всасывание и обмен	192
Потребность в биотине и содержание его в пищевых продуктах	192
Токсичность	193
Биотин-авитаминоз	194
Лечебное применение	195
Глава XV. Инозит	196
Химические и физические свойства	196
Физиологические свойства	196
Всасывание и обмен	198
Потребность в инозите и содержание его в пищевых продуктах	199
Токсичность	199
Инозит-авитаминоз	199
Лечебное применение	201
Глава XVI. Холин	202
Химические и физические свойства	202
Физиологические свойства	203
Всасывание и обмен	205
Потребность в холине и содержание его в пищевых продуктах	206
Токсичность	207
Холиновая недостаточность	208
Лечебное применение	210
Лечебные дозы и препараты холин-хлорида	213
Глава XVII. Оротовая кислота	214
Химические и физические свойства	214
Физиологические свойства	214
Всасывание и обмен	218
Содержание оротовой кислоты в пищевых продуктах	218
Лечебное применение	218
Лечебные дозы	221
Глава XVIII. Витамин С (аскорбиновая кислота)	222
Химические и физические свойства	222
Физиологические свойства	223
Всасывание и обмен	230
Методы изучения обмена аскорбиновой кислоты	232

Изменение обмена аскорбиновой кислоты при патологических состояниях	237
Потребность и содержание витамина С в пищевых продуктах	240
Токсичность	240
С-авитаминоз (цинга)	244
Лечебное применение	248
Лечебные дозы и препараты витамина С	256
Глава XIX. Витамин Р (чайные катехины, рутин)	259
Химические свойства	259
Физиологические свойства	261
Всасывание и обмен	265
Потребность в витамине Р и содержание его в пищевых продуктах	266
Токсичность	266
Р-авитаминоз	267
Лечебное применение	268
Совместное применение витаминов Р и С	273
Лечебные дозы и препараты витамина Р	275
Глава XX. Витамины группы К	276
Физические и химические свойства	277
Физиологические свойства	278
Всасывание и обмен	281
Потребность в витамине К и содержание его в пищевых продуктах	283
Токсичность	283
К-авитаминоз	284
Лечебное применение	285
Лечебные дозы и препараты витамина К	291
Глава XXI. Витамин U	292
Химические и физические свойства	292
Физиологические свойства	293
Содержание витамина U в продуктах	295
Клиническое применение	295
Глава XXII. Витамин А	300
Химические и физические свойства	300
Физиологические свойства	301
Всасывание и обмен	305
Потребность в витамине А и содержание его в продуктах	310
Токсичность	311
А-авитаминоз	313
А-гиповитаминоз	315
Гиперкаротинемия	315
Лечебное применение	316
Лечебные дозы и препараты витамина А	319
Глава XXIII. Витамин D	322
Химические и физические свойства	322
Физиологические свойства	323
Всасывание и обмен	326
Потребность в витамине D и содержание его в пищевых продуктах	327

Токсичность	327
D-авитаминоз	330
Лечебное применение	334
Противопоказания к применению витамина D ₂	336
Препараты витамина D	336
Глава XXIV. Витамин E (токоферол)	338
Физические и химические свойства	338
Физиологические свойства	339
Всасывание и обмен	342
Потребность в витамине E и содержание его в пищевых продуктах	344
Токсичность	345
E-авитаминоз	345
Лечебное применение	349
Лечебные дозы и препараты витамина E	353
Глава XXV. Витамин F	355
Физические и химические свойства	355
Физиологические свойства	356
Потребность в витамине F и содержание его в пищевых продуктах	356
Токсичность	357
F-авитаминоз	358
Лечебное применение	358
Препараты витамина F	360
Глава XXVI. Антивитамины	361
Глава XXVII. Взаимодействие витаминов	367
Глава XXVIII. Витамины и гормоны	373
Глава XXIX. Витамины и иммунитет	382
Глава XXX. Обогащение витаминами пищевых продуктов и готовой пищи	388
Сохранность витаминов при кулинарной обработке продуктов и хранении пищевых продуктов и готовой пищи	391
Приложение. Способы обогащения готовых блюд, кефира и молока аскорбиновой кислотой	394
Литература	
А. Отечественная	395
Б. Иностранная	409

СОЛОМОН МИХАЙЛОВИЧ БРЕМЕНЕР

Витамины и их клиническое применение

Редактор А. И. Чурилова

Техн. редактор Н. А. Буковская. Корректор О. П. Зубарева.

Худож. редактор А. Э. Казаченко. Переплет художника С. Н. Новского.

Сдано в набор 7/VIII 1965 г. Подписано к печати 8/II 1966 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. 13,13 печ. л. (условных 22,06 л.)—22,09 уч.-изд. л., бум. тип. № 2.

Тираж 10 000 экз. МН—74.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Типография изд-ва «Горьковская правда», г. Горький, ул. Фигнер, 32.

Заказ № 5639. Цена 1 р. 43 к.

...	327
...	330
...	334
...	336
...	336
...	338
...	338
...	339
...	342
В пищевых	
...	344
...	345
...	345
...	349
...	353
...	355
...	355
...	356
О в пищевых	
...	356
...	357
...	358
...	358
...	360
...	361
...	367
...	373
...	382
...ых продуктов	388
...работке продук-	391
...овой пищи	
Д, кефира и мо-	394
...	395
...	409

ЕНЕР
енение

О. П. Зубарева.
жника С. Н. Новского.
II 1966 г. Формат бумаги
ч. изд. л., бум. тип. № 2.
зеригский пер., 6/8.
орький, ул. Фигнер, 32.
3 к.

1 р. 43 к.

МЕДИЦИНА

1966

A

B.

C

D

BRITANNIA

E

F

H

K

P

PP